

# ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ' Τεύχος 23 Απρίλιος - Ιούνιος 2023



## Αφιέρωμα στις κακοήθεις παθήσεις παχέος εντέρου και πρωκτού (β' μέρος)

ISSN 1790-4045  
Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

# ιατρικά ανάλεκτα



Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ,  
ΜΗΤΕΡΑ και ΛΗΤΩ του Ομίλου ΥΓΕΙΑ  
ISSN 1790-4045

**Επιτροπή Σύνταξης**  
**Ελπιδοφόρος Δουράτσος**  
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,  
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου ΛΗΤΩ  
**Ελευθερία Κρικέλη**  
Παθολόγος, Διευθύντρια  
Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

**Διευθυντής Σύνταξης**  
**Δημήτρης Λινός**  
Χειρουργός, Διευθυντής Χειρουργικής  
Κλινικής Ομίλου  
(dlinos@hms.harvard.edu)

**Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης**  
**Ευθύμιος Πούλιος**  
Χειρουργός ΥΓΕΙΑ  
(efthimis.poulios@gmail.com)  
**Σπυρίδων Χριστοδούλου**  
Χειρουργός ΥΓΕΙΑ  
(spyridon.christodoulou@yahoo.gr)  
**Ιωάννης Πατούλης**  
Χειρουργός ΥΓΕΙΑ  
(ipatoulis@hygeia.gr)  
**Εμμανουήλ Δ. Παπαδόκης**  
Ειδικός Παθολόγος ΥΓΕΙΑ  
(e.papadakis@hygeia.gr)

**Υπεύθυνη Έκδοσης**  
**Κατερίνα Βασιλάκη**  
(k.vasilaki@hygeia.gr, τηλ.: 210 6867007)  
[www.hygeia.gr](http://www.hygeia.gr), [www.mitera.gr](http://www.mitera.gr), [www.leta.gr](http://www.leta.gr)

**Εκδότης**  
Media2day Εκδοτική Α.Ε.

**Υπεύθυνος**  
**Χρήστος Ζαρίφης** (zarifis@euro2day.gr)

**Δημιουργικός**  
**Άντζελα Σοφιανοπούλου**

**Παραγωγή**  
MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.  
Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232  
Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

## Άρθρα

### 1104

Βιολογικοί παράγοντες  
στη μεταστατική νόσο το καρκίνου  
παχέος εντέρου και εξατομικευμένες  
επιλογές  
Ηλίας Αθανασιάδης  
Νικόλαος Πισταμαλτζιάν

### 1108

Εισαγωγική θεραπεία καρκίνου ορθού  
Αλεξίος Στριμπάκος

### 1111

Κολοορθικός καρκίνος σε νέους  
Γεώργιος Ρηγάκος

### 1115

Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση  
από καρκίνο παχέος εντέρου  
Κωνσταντίνος Στάμου

### 1119

Διορθική ενδοσκοπική χειρουργική  
για όγκους του ορθού  
Σπυρίδων Χριστοδούλου

### 1126

Διαπρωκτική ολική μεσοορθική εκτομή  
(taTME) έναντι διακοιλιακής TME  
για καρκίνο ορθού  
Κωνσταντίνος Μαυραντώνης

### 1130

Ρομποτική Χαμηλή Πρόσθια Εκτομή:  
πλεονεκτήματα  
και μειονεκτήματα έναντι  
της λαπαροσκοπικής  
Περικλής - Ιωσήφ Χρυσοχέρης  
Αντωνία Μαθιουλάκη

### 1133

Καρκίνος του ορθού και σύνδρομο  
χαμηλής πρόσθιας εκτομής  
Αλέξανδρος Ιαγμούρ  
Αθανάσιος Σκορδάς

### 1139

Εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου  
και ορθού σε έδαφος  
Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων  
του Εντέρου (ΙΦΝΕ)  
Αθανάσιος Δεσαλέμπος

## Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελματιών. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κομμάτι του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κουίζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευθούν προηγούμενα τεύχη του περιοδικού. Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περικοπές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

Για να λαμβάνετε ταχυδρομικά το περιοδικό στον χώρο όπου επιθυμείτε:

1. Ταχυδρομήστε τα πλήρη στοιχεία σας (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail) στη διεύθυνση: [Ομιλος.ΥΓΕΙΑ.Εμπροσκή.Διεύθυνση](mailto:Ομιλος.ΥΓΕΙΑ.Εμπροσκή.Διεύθυνση), Φλέμιγγκ 20, Τ.Κ.15123, Μαρούσι, Αθήνα - υπόψη κ. Κατερίνας Βασιλάκη

2. Συμπληρώστε τα στοιχεία σας στην ηλεκτρονική φόρμα που θα βρείτε στο [www.hygeia.gr](http://www.hygeia.gr), στην ενότητα «Το ΥΓΕΙΑ / Περιοδικά του Ομίλου ΥΓΕΙΑ»

3. Στείλτε τα πλήρη στοιχεία σας στο e-mail [k.vasilaki@hygeia.gr](mailto:k.vasilaki@hygeia.gr)

Για περισσότερες πληροφορίες, καλέστε το 210 6867007

Σε περίπτωση που επιθυμείτε να διαγραφείτε από τη λίστα των παραληπτών του περιοδικού, παρακαλούμε όπως αποστείλετε σχετικό αίτημα στο e-mail: [k.vasilaki@hygeia.gr](mailto:k.vasilaki@hygeia.gr)

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή, μερική ή ολική, περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του περιοδικού, με οποιοδήποτε μέσο και τρόπο, χωρίς έγγραφη άδεια του εκδότη και του ιδιοκτήτη. Η άποψη των συντακτών των άρθρων δεν εκφράζει απαραίτητα και την επίσημη άποψη του εκδότη και του ιδιοκτήτη.

## Γράμμα από τη σύνταξη

Στο τεύχος αυτό των «Ιατρικών Αναλέκτων» ολοκληρώνεται, με το δεύτερο μέρος, το αφιέρωμά μας στις «Κακοήθεις παθήσεις του παχέος εντέρου και του πρωκτού». Οι συγγραφείς των θεμάτων αυτού του αφιερώματος μας δίνουν την πιο σύγχρονη διαγνωστική και θεραπευτική εικόνα των παθήσεων, με ευκρίνεια και με δυνατότητα εφαρμογής της νέας αυτής γνώσεως στην καθημερινή κλινική μας πράξη.

Τους ευχαριστούμε για την προσφορά τους στην ελληνική ακαδημαϊκή ιατρική, τη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση των συναδέλφων τους και, πάνω απ' όλα, την καλύτερη υπηρεσία τους στις ανάγκες του κάθε ασθενούς μας.

Τα «Ιατρικά Ανάλεκτα» περιμένουν τη συνεργασία και άλλων διακεκριμένων ιατρών και συνεργατών του Ομίλου ΥΓΕΙΑ. Μη διστάσετε να επικοινωνήσετε μαζί μας για κάθε κριτική και πρότασή σας, τόσο για το τεύχος αυτό όσο και για τα επόμενα.

Καθηγητής Δημήτρης Λινός  
Διευθυντής Σύνταξης

# Βιολογικοί παράγοντες στη μεταστατική νόσο του καρκίνου παχέος εντέρου και εξατομικευμένες επιλογές

**Ηλίας Αθανασιάδης**

Παθολόγος-Ογκολόγος, Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ & Μονάδας Ημερήσιας Θεραπείας (ΜΗΘ)  
iathanasiadis@hygeia.gr

**Νικόλαος Πισταμαλτζιάν**

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Ογκολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ  
nfpist@gmail.com

Η συστηματική θεραπεία του αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου είχε πάντοτε σαν βάση τη φθοριουρακίλη (5-FU) χορηγούμενη σε χορήγηση bolus ενδοφλεβίως ή σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, ακόμη και παρατεταμένη επί μακρόν συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση. Επίσης, η φθοριουρακίλη συνδυάστηκε με βιταμίνες και κυτταροκίνες σε προσπάθεια τροποποίησης της φαρμακολογικής δράσης,

με μέτρια αποτελέσματα. Ακόμη και η προθήκη οξαλιπλατίνης και ιρινοτεκάνης βελτίωσε τη δραστηριότητα, αλλά στην είσοδο του 21ου αιώνα υπήρχε σαφής ανάγκη για την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών που εκμεταλλεύονται βιολογικές ιδιότητες και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των όγκων αυτών, απευθυνόμενες μόνο στους όγκους που φέρουν τον στόχο. Η ανάπτυξη των θεραπειών αυτών βα-

Πίνακας 1	Βιολογικοί στόχοι και στοχευμένες θεραπείες
<b>Το EGFR και το βιολογικό μονοπάτι του</b>	
Cetuximab	
Panitumumab	
<b>Η μετάλλαξη Braf και το βιολογικό μονοπάτι EGFR-Braf-MEK</b>	
Encorafenib combined with Cetuximab	
Encorafenib combined with Binimetinib and Cetuximab	
<b>Η μετάλλαξη Kras G12C</b>	
Sotorasib	
Adagrasib combined with Cetuximab	
<b>Η πρωτεΐνη cerb2 or her2 μέσω μεταλλάξεων ή υπερέκφρασης</b>	
Tucatinib combined with trastuzumab	
Trastuzumab Deruxtecan	
<b>Η αγγειογένεση και η στόχευση των VEGFR</b>	
Bevacizumab	
Aflibercept	
Regorafenib	
<b>Τα σημεία ελέγχου της ανοσολογικής απάντησης κατά του όγκου</b>	
κατά του όγκου	
Pembrolizumab	
Dostarlimab	
Nivolumab/Ipilimumab	

ορίστηκε σε μεγάλο βαθμό στην ανάπτυξη του κατάλληλου βιοδείκτη για κάθε θεραπεία. Ο βιοδείκτης καθορίζει την ομάδα των ασθενών που έχει τη μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία, αποκλείοντας αυτούς στους οποίους η θεραπεία θα ήταν αδρανής. Η σύνδεση του φαρμάκου με τον βιοδείκτη ενισχύει την αξία της θεραπείας και αποτελεί θεμέλιο στην εξατομικευμένη θεραπεία του καρκίνου.

### Βιολογικοί στόχοι και στοχευμένες θεραπείες

Οι βασικοί βιολογικοί στόχοι που έχουν δημιουργήσει έδαφος για κλινική εφαρμογή είναι:

1. Το EGFR και το βιολογικό μονοπάτι του.
2. Η μετάλλαξη Braf και το βιολογικό μονοπάτι EGFR-Braf-MEK.
3. Η μετάλλαξη Kras G12C.
4. Η πρωτεΐνη cerb2 or her2 μέσω μεταλλάξεων ή υπερέκφρασης.
5. Η αγγειογένεση και η στόχευση των VEGFR.
6. Τα σημεία ελέγχου της ανοσολογικής απάντησης κατά του όγκου.

Οι εγκεκριμένοι ή σε προχωρημένη κλινική φάση φαρμακευτικοί παράγοντες περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1.

### Στόχευση EGFR - Τα πρώτα βήματα

Στις προσπάθειες για την ανάπτυξη στοχευμένης θεραπείας ο πρώτος προφανής στόχος ήταν ο υποδοχέας του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντος (Epidermal Growth Factor Receptor - EGFR) και το Cetuximab, ένα χειμερινό αντίσωμα κατά του EGFR, ήταν το πρώτο φάρμακο που παρουσίασε αποτελέσματα αντικειμενικής ανταπόκρισης σε μικρό ποσοστό ασθενών.

Το 2004 το FDA έδωσε την πρώτη κλινική ένδειξη στοχευμένης θεραπείας παρά τα μέτρια αποτελέσματα με μικρή επίδραση στη φυσική πορεία της νόσου. Ακολούθησαν μελέτες που διαχώρισαν σαφώς ομάδες ασθενών που δεν είχαν διακριτό όφελος από τη θεραπεία, εμπλουτίζοντας τον πληθυσμό που θα λάμβανε τη θεραπεία με τους επιλεγμένους ασθενείς αναδεικνύοντας το φάρμακο σε μια πιο αξιόπιστη θεραπεία με καλή πρόβλεψη ανταπόκρισης σε εξατομικευμένη βάση. Σε σειρά από μελέτες αποκλείστηκαν οι ασθενείς με μετάλλαξη Kras, Nras και Braf, όπως και οι ασθενείς με όγκο εκ του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου. Πρόσφατα αποκλείστηκαν και οι όγκοι που χαρακτηρίζονται από μικροδορυφορική

αστάθεια (Microsatellite Instability - MSI), μια βιολογική υπογραφή ενός όγκου που χαρακτηρίζεται από υψηλή πιθανότητα ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία ανεξάρτητα από την πρωτοπαθή εστία του όγκου, έχοντας επίσημα αναγνωριστεί σαν ογκοαγνωστική ένδειξη θεραπείας (tumor agnostic indication).

Παρόμοια αποτελέσματα έδωσαν οι 2 εγκεκριμένοι στοχευτικοί παράγοντες κατά του EGFR, Cetuximab και Panitumumab, με υψηλά ποσοστά ανταποκρίσεων στον επιλεγμένο με τα ανωτέρω κριτήρια πληθυσμό. Τα αποτελέσματα καθιστούν απαραίτητο τον μοριακό έλεγχο κάθε ασθενούς πριν από την έναρξη οποιασδήποτε συστηματικής θεραπείας.

Σε συνδυασμό με την εξέλιξη των δυνατοτήτων στόχευσης όλο και πιο μικρών ομάδων από κάθε όγκο, καθιστά τον μοριακό έλεγχο στη διάγνωση και στην εξέλιξη του όγκου, απαραίτητο τόσο στη διάγνωση όσο και στην εξέλιξη, με νέες βιοψίες ιστού ή με ανίχνευση μεταλλάξεων, χιμαιρικών πρωτεϊνών και στόχων, καθώς η εξέλιξη του όγκου συνοδεύεται από ανάπτυξη νέων στόχων και νέων ευκαιριών. Τα ανωτέρω αποτελούν την εκκίνηση της νέας εποχής της Ογκολογίας του Πεπτικού που είναι η Μοριακή Ογκολογία.

Στην τυχαίοποιημένη μελέτη Paradigm, η οποία ανακοινώθηκε στο plenary session του ASCO, εφαρμόστηκε συνδυασμός χημειοθεραπείας FOLFOX σε συνδυασμό με Panitumumab έναντι Bevacizumab επί πληθυσμού wild type MSS καρκίνου του αριστερού παχέος εντέρου με ηπατικές μεταστάσεις.

Απέδωσε κλινική ανταπόκριση σε ποσοστό 97,4 % των ασθενών και οδήγησε σε υψηλά ποσοστά χειρουργησιμότητας του ήπατος και υψηλότερη επιβίωση σχετικά με την ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν τον συνδυασμό αυτό στην πρώτη επιλογή για ασθενείς με Wild type, MSS με ηπατικές μεταστάσεις εκ του αριστερού εντέρου με στρατηγική που οδηγεί σε μεταστασεκτομή και μακρύ έλεγχο της νόσου.

### Η μετάλλαξη Braf και το βιολογικό μονοπάτι EGFR-Braf-MEK

Η παρουσία της μετάλλαξης Braf συνοδεύεται από επιθετική κλινική συμπεριφορά και μειωμένη επιβίωση στον μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Η στόχευση του Braf στην περίπτωση αυτή αποδείχθηκε πολύ πιο δύσκολη από το μελάνωμα και αποτέλεσε τελικά μια ιδιαίτερα επι-

τυχή επιχείρηση κλινικής έρευνας στη μοριακή στόχευση. Το κλειδί ήταν ότι το μοριακό μονοπάτι EGFR/Braf/MEK παρέχει δυνατότητες τροφοδότησης του μονοπατιού και ανάπτυξης ανθεκτικότητας, τόσο από το EGFR όσο και από το MEK, οπότε η μονοθεραπεία δεν επαρκούσε και απέδωσαν οι συνδυασμοί.

### Άλλοι μοριακοί στόχοι

Οι πρόσφατες εξελίξεις απέδειξαν ότι υπάρχουν και άλλες ευκαιρίες στόχευσης πέραν του EGFR στον καρκίνο παχέος εντέρου. Ιδιαίτερα η εφαρμογή του Sotorasib στη μετάλλαξη Kras G12C (1%-2% των καρκίνων παχέος εντέρου) απέδωσε θετικά αποτελέσματα στο πεδίο αυτό μετά τους καρκίνους πνεύμονα και παγκρέατος. Επίσης, με τον ίδιο στόχο, τη μετάλλαξη Kras G12C, το Adagrasib απέδωσε θετικά αποτελέσματα σε συνδυασμό με Cetuximab.

Η μετάλλαξη του her2 χαρακτηρίζει ένα ποσοστό 2% των καρκίνων παχέος εντέρου. Πρόσφατα εγκρίθηκε ο συνδυασμός των βιολογικών παραγόντων tucatinib και trastuzumab, χωρίς χημειοθεραπεία, για μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Επίσης, το Antibody Drug Conjugate Trastuzumab deruxtecan παρουσίασε θετικές κλινικές μελέτες στον her2 (+) καρκίνο παχέος εντέρου και εξετάζεται από τον FDA η έγκριση του ειδικά μετά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα σε καρκίνους μαστού, πνεύμονα και στομάχου και γαστροοισοφαγικής γωνίας.

Η στόχευση της νεοαγγειογένεσης, δηλαδή η άρση της δυνατότητας του όγκου να χρησιμοποιεί το αγγειακό δίκτυο του ασθενούς προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης και επιβιώσής του, αποτέλεσε από τους πρώτους χρονικά βιολογικούς στόχους (από το 2004) στην ογκολογία του πεπτικού συστήματος. Ο συνδυασμός του Bevacizumab,

ενός μονοκλωνικού αντισώματος που στοχεύει τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, έδωσε κλινικά σημαντικό όφελος σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, παρότι για τη χορήγησή του δεν προβλέπεται η ανίχνευση του βιολογικού στόχου.

Στα χρόνια που ακολούθησαν, προστέθηκαν άλλοι τρεις παράγοντες έναντι της νεοαγγειογένεσης, το Aflibercept, το οποίο έχει ευρύτερη στόχευση από το Bevacizumab, αλλά με παρόμοιο μηχανισμό δράσης, το Ramucirumab, που επίσης στοχεύει τον VEGF, και το Regorafenib, το οποίο είναι από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία και προκαλεί αναστολή της αγγειογένεσης δρώντας ενδοκυττάρια.

Η ανοσοθεραπεία δεν αποτελεί στοχευτική θεραπεία με τη στενή έννοια του όρου, ωστόσο δρα με ειδικό τρόπο έναντι συγκεκριμένων ανοσοτροποιστικών μορίων όπως οι αναστολείς του PD1, ο συνδέτης τους PD-L1 και το μόριο CTLA4, ή σε έδαφος ανοσολογικά ενεργών καταστάσεων, όπως η ύπαρξη μικροδορυφορικής αστάθειας του γονιδιώματος.

Στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, την υψηλότερη δραστηριότητα με τα μονοκλωνικά αντισώματα της ανοσοθεραπείας επιτυγχάνουμε όταν ο όγκος βρίσκεται σε κατάσταση υψηλής μικροδορυφορικής αστάθειας, γεγονός που τον καθιστά ιδιαίτερα θερμό ανοσολογικά, άρα εξαιρετικά «ορατό» από το ανοσοποιητικό σύστημα.

Σε αυτή τη μικρή ομάδα ασθενών, η ανοσοθεραπεία λειτουργεί απολύτως στοχευτικά και τα τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι η δράση της δεν περιορίζεται στην προχωρημένη/μεταστατική νόσο, αλλά ακόμα και στην αρχική εμφάνισή της, όπως στον καρκίνο του ορθού, όπου μπορούμε να επιτύχουμε έως και την πλήρη εξαφάνιση της τοπικά.

**Abstract**

**Athanasiadis I, Pistalmatzian N. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer. Individualized therapy on biomarkers. Iatrika Analekta, 2023; D23: 1.104-1.107**

Systemic therapy for metastatic colorectal cancer is based on chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Decisions on therapy are individualized and the molecular profile of the tumor is essential for decision making. Validated targets for targeted therapy are outlined in the text. EGFR has been the first target with cetuximab and panitumumab the most active agents. The presence of Kras, Nras, braf mutations and right sided colon cancer are predicting resistance to these agents and the selected population demonstrates meaningful response to combinations of chemotherapy and targeted therapy in a predictable manner. Antiangiogenic agents bevacizumab and aflibercept along with chemotherapy has been an active therapy across all subgroups without exclusions and in all lines of therapy. Braf mutation signifies an aggressive disease and the combination of Braf/MEK/EGFR targeting agents without chemotherapy has been an active combination overcoming the resistance to chemotherapy and to single agent Braf targeting. Kras G12C mutation has been successfully targeted in lung cancer and pancreatic cancer and sotorasib, as well as adagrasib in combination with cetuximab demonstrated activity. Her2 targeting has achieved the approval of the combination of tucatinib/trastuzumab, but the promise of the early results with the antibody drug conjugate trastuzumab deruxtecan is exciting. Immunotherapy with pembrolizumab in patients demonstrating microsatellite instability (MSI) is the validated first line of therapy. In the MSI patients with locoregional colorectal cancer immunotherapy with dostarlimab has been the first choice of therapy achieving complete response of the tumor and eliminating the need for radiotherapy and/or surgery. The evolution described in this review outlines the new age of molecular oncology in colon cancer.

**Βιβλιογραφία**

1. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. *Cetuximab for the treatment of colorectal cancer*. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2.040-2.048.
2. Saltz L, Clarke S, Dūaz-Rubio E, et al. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study*. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 2.013-2.019.
3. Wainberg Z, Hecht R. *Panitumumab in colorectal cancer*. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 967-973.
4. Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, et al. *Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program Study*. *Clin Colorectal Cancer*. 2018; 17: e457-e470.
5. Grothey A, VanCutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group. *Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet* 2013; 381: 303-312.
6. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. RAISE Study Investigators. *Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study*. *Lancet Oncol*. 2015; 16:499-508.
7. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. *Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer*. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1.632-1.643.
8. Fakhri MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. *Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*. 2022; 23: 115-124.
9. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. *Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study*. *Lancet Oncol*. 2022; 23: 659-670.
10. Ludford K, Jin Ho W, Thomas JV, et al. *Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors*. *J Clin Oncol* 2023; JCO2201351.
11. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. DESTINY-CRC01 investigators. *Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*. 2021; 22:779-789.



# Εισαγωγική θεραπεία καρκίνου ορθού

Αλεξιος Στριμπάκος

Παθολογος-Ογκολόγος, Διευθυντής Ε΄ Παθολογικής Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

astrimpakos@hygeia.gr

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο τρίτος συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως και η τρίτη αιτία θανάτου από καρκίνο. Το τελευταίο τμήμα του παχέος εντέρου, αδρά τα τελευταία 12-15 εκατοστά ή ανατομικά κάτω από την ανάσπαση της κοιλιακής περιτονίας, ονομάζεται ορθό και αποτελεί έως και το ένα τρίτο των όγκων του παχέος εντέρου.

Το ορθό έχει κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, διαφορετικά από το υπόλοιπο παχύ έντερο. Βρίσκεται στην πύελο, όπου υπάρχει λιγότερη ευχέρεια κινητικότητας, γειτνιάζει με τον πρωκτό, οπότε δεν μπορεί πάντα εύκολα κανείς να προβεί σε ευρεία εκτομή χωρίς κίνδυνο να χάσει την έδρα του, δηλαδή να έχει μόνιμη κολοστομία, και συχνά υποτροπιάζει τοπικά, κάτι που δεν είναι συχνό σε όγκους του υπόλοιπου εντέρου. Επιπλέον του κινδύνου της τοπικής υποτροπής, ασθενείς με καρκίνο ορθού εμφανίζουν συχνότερα πνευμονικές μεταστάσεις, λόγω της ιδιαίτερης φλεβικής απορροής που παρακάμπτει την πυλαία κυκλοφορία και το ήπαρ (αίμα από το ορθό περνά στις έσω λαγόνιες φλέβες και απευθείας έπειτα στην κάτω κοίλη φλέβα και τους πνεύμονες μέσω των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων).

Από την άλλη πλευρά, η βιολογική συμπεριφορά των καρκίνων του ορθού, όπως και του υπόλοιπου αριστερού εντέρου, θεωρείται καλύτερη από τους όγκους του δεξιού εντέρου, σύμφωνα με αναλύσεις υποομάδων αρκετών και σημαντικών κλινικών μελετών.

Βασικός παράγοντας εκτίμησης του κινδύνου και χάραξης θεραπευτικής στρατηγικής για έναν ασθενή είναι να γίνει λεπτομερής αξιολόγηση της επέκτασης του όγκου του τοπικά, μέσω μιας ειδικής μαγνητικής τομογραφίας με πρωτόκολλο ορθού, και ο αποκλεισμός απομακρυσμένων μεταστάσεων με αξονική τομογραφία. Κατόπιν, γνωρίζουμε ότι οι αρχικού σταδίου όγκοι (T1-T2) πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα χειρουργικά. Όμως, για τους τοπικά προχωρημένους όγκους (ευμεγέθεις T3-T4, με εξωτοιχωματική επέκταση, προσβολή λεμφαδένων κ.λπ.) χρειάζεται να μείωση του κινδύνου τοπικής υποτροπής, εκρίζωση

μικρομεταστάσεων και μείωση κινδύνου απομακρυσμένης μετάστασης. Αυτά αποτελούν τους στόχους και είναι το ζητούμενο συζήτησης και μελέτης της προεγχειρητικής και εισαγωγικής θεραπείας.

Ένας άλλος πρακτικός λόγος είναι ότι συχνά οι ασθενείς μετεγχειρητικά ήταν αρκετά ταλαιπωρημένοι και αδυνάτουσαν να φέρουν εις πέρας την αναγκαία επικουρική χημειοθεραπεία και έτσι η αντιμετώπιση ήταν ημιτελής. Ο ορισμός της κλασικής προεγχειρητικής θεραπείας για το ορθό αναφέρεται συνήθως στην κλασική χημειοακτινοθεραπεία με μακρύ σχήμα, ενώ ο πιο νεοπαγής όρος της εισαγωγικής θεραπείας αναφέρεται βασικά στη χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) και προεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας (ChemoRadioTherapy - CRT) είναι η νέα τάση στους πιο προχωρημένους καρκίνους ορθού και έχει λάβει το όνομα πλήρους νεοεπικουρική θεραπεία (Total Neoadjuvant Therapy - TNT). Η TNT περιλαμβάνει-συνδυάζει και τις δύο θεραπευτικές επιλογές (ΧΜΘ CRT) ασχέτως της αλληλουχίας τους. Η αλληλουχία αποτελεί αντικείμενο συζήτησης σε πολυεπιστημονική ομάδα, δηλαδή στο Ογκολογικό Συμβούλιο (ΟΣ).

Έτσι, ανασκοπώντας τα πιο σημαντικά τελευταία επιστημονικά δεδομένα εισαγωγικής θεραπείας στους καρκίνους του ορθού, θα σταθούμε στις δύο βασικές κλινικές μελέτες της πλήρους νεοεπικουρικής θεραπείας (TNT) και οι οποίες μετέφεραν τη χρήση της χημειοθεραπείας από τη συνηθισμένη μετά το χειρουργείο θέση της στην αρχική φάση αντιμετώπισης του καρκίνου προεγχειρητικά.

## Οι θεραπείες

Η πρώτη μελέτη φάσης III εισαγωγικής θεραπείας ονομάζεται RAPIDO και συμπεριέλαβε τοπικά προχωρημένους όγκους (cT4), με διογκωμένους λεμφαδένες (cN2), εξωτοιχωματική διήθηση (EMVI) και πολύ χαμηλής θέσης, 1 εκατοστό από τον πρωκτό. Το Γράφημα 1 δείχνει το πρωτόκολλο της μελέτης αυτής, στην οποία το ερευνη-



Γράφημα 1

Οι δύο σημαντικότερες κλινικές μελέτες πλήρους προχειρητικής θεραπείας (TNT).



τικό σκέλος έλαβε πρώτα μικρής διάρκειας ακτινοβολία, έπειτα 4,5 μήνες χημειοθεραπείας και τελικά χειρουργική επέμβαση. Το ζητούμενο ήταν η εκτίμηση της μείωσης της αποτυχίας θεραπείας της νόσου [Disease-related Treatment Failure (DcTR)]. Η μελέτη κρίθηκε θετική και τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του τοπικού και απομακρυσμένου κίνδυνου υποτροπής στο ερευνητικό σκέλος. Πιο συγκεκριμένα, η TNT προσέγγιση βοήθησε να μειωθούν οι τοπικές υποτροπές κατά 7% (από 30,4% σε 23,9%), οι απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά 7% (από 26,8% σε 20%) και να αυξηθεί η πλήρης παθολογοανατομική ύφεση (δηλαδή η πλήρης εξαφάνιση καρκινικών κυττάρων στο εξαιρεθέν ορθό) από 14% σε 28%. Δεν φάνηκε διαφορά στην ολική επιβίωση ούτε επίσης στην τοξικότητα και στις χειρουργικές επιπλοκές ή στην ποιότητα ζωής.

Η δεύτερη σημαντικότερη φάσης III μελέτη εισαγωγικής θεραπείας στο ορθό ονομάζεται PRODIGE 23, η οποία ανακοινώθηκε την ίδια περίοδο με τη RAPIDO, και ο σχεδιασμός της παρουσιάζεται επίσης στο Γράφημα 1. Ασθενείς με προχωρημένους τοπικά όγκους (T3 και άνω) ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη αυτή. Η διαφορά με τη RAPIDO έγκειται αφενός στο ότι η χημειοθεραπεία στο ερευνητικό σκέλος προηγείται της ακτινοθεραπείας, αφετέρου ότι η χημειοθεραπεία για το πρώτο τρίμηνο είναι πιο έντονη (τριπλό σχήμα FOLFIRINOX) ακολουθούμενη από το κλασικό μακρύ σχήμα χημειοακτι-

νοθεραπείας (5Υ εβδομάδες), ενώ μετεχειρητικά χορηγείται χημειοθεραπεία για άλλους δυο μήνες. Το βασικό ζητούμενο στη μελέτη αυτή ήταν η επιβίωση χωρίς νόσο (Disease Free Survival).

Η μελέτη κρίθηκε θετική καθώς πέτυχε τον κύριο στόχο της που ήταν η βελτίωση της επιβίωσης (DFS) από 68,5% σε 75,7% (βελτίωση κατά 7,2%, HR 0,69, p=0,034). Επίσης, βελτίωση επιτεύχθηκε και σε άλλα σημεία όπως την επιβίωση χωρίς μετάσταση (κατά 7,1%) και την πλήρη παθολογοανατομική ύφεση (κατά 15,7%). Ενδιαφέρον εύρημα ήταν η μειωμένη πιθανότητα των παρενεργειών από τη χημειοθεραπεία παρά την τριπλή αγωγή (44,4% έναντι 52,5%), γεγονός που μάλλον οφείλεται ότι προχειρητικά οι ασθενείς δύνανται να τη φέρουν εις πέρας καλύτερα απ' όταν έχουν ήδη ταλαιπωρηθεί προηγουμένως από χημειοακτινοθεραπεία και αμέσως μετά χειρουργική παρέμβαση.

Εν κατακλείδι, οι δύο ανωτέρω μεγάλες μελέτες εισαγωγικής θεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου υποτροπής έδωσαν την επιστημονική βάση και απόδειξη για αλλαγή της πρακτικής στη συγκεκριμένη ομάδα. Πάντα, όσο καλά και αν σχεδιαστεί μια μελέτη, υπάρχουν μειονεκτήματα και ερωτήματα όπως η χρήση διαφορετικών χημειοθεραπευτικών συνδυασμών, διαφορετικής ποιότητας και διάρκειας ακτινοθεραπείας, διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής ασθενών κ.ά. Η βασική τάση, όμως, διαφαίνεται και γέρνει υπέρ της πλήρους νεοεπιχειρητικής θεραπείας σε όποιες περιπτώσεις χρειάζεται συνδυασμός θεραπειών. Άλλωστε, υπέρ της συστηματικής εισαγωγικής θεραπείας συνηγορούν και τα δεδομένα από τη χορήγηση ανοσοθεραπείας με dostarlimab (PD-1 αναστολέας) σε ασθενείς που έφεραν μικροδορυφορική αστάθεια (Microsatellite Instability - MSI) και οι οποίοι είχαν πλήρη ύφεση με τη χορήγηση 6 μηνών ανοσοθεραπείας, γλιτώνοντας έτσι από την ανάγκη περαιτέρω θεραπευτικών χειρισμών, δηλαδή χημειοακτινοθεραπείας και χειρουργικής επέμβασης, αλλά δυστυχώς τα συγκλονιστικά αυτά ευρήματα αφορούν το πολύ ένα 5%-7% των ασθενών με καρκίνο ορθού. Σε κάθε περίπτωση, η προσθήκη νέων δεδομένων και επιλογών είναι βήμα προς μια περισσότερο εξατομικευμένη και επιτυχημένη αντιμετώπιση.

**Abstract**

**Strimbakos A. Induction-neoadjuvant therapy in rectal cancer. Iatrika Analekta, 2023; D23: 1.108-1.110**

Rectal cancer is a unique entity requiring specific approach due to its difficult anatomical location in pelvis and the high risk of local relapse as well as distant metastases. As seen in other tumour types induction or neoadjuvant therapy gains ground aiming to the downsizing of the disease, eradication of micrometastases and if possible to complete pathological response which reflects to a better survival. Two significant studies on the role of total neoadjuvant therapy (induction chemotherapy plus preoperative chemoradiotherapy), called RAPIDO and PRODIGE 23, showed clearly the benefit of this approach in a high risk group of locally advanced rectal cancer patients reducing the likelihood of local relapse and metastases without increasing toxicity. In any case, there are more tools and options at the hands of the treating physicians in order to apply a more precise and personalised approach.

**Βιβλιογραφία**

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249.
2. Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 29-42.
3. Conroy T, Bosset JF, et al. Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 702-715.

## Κολοορθικός καρκίνος σε νέους

Γεώργιος Ρηγάκος

Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Γ' Παθολογικής-Ογκολογικής Κλινικής  
grigakos@oncologists.gr

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (Colorectal Cancer - CRC) είναι μία από τις πιο κοινές κακοήθειες. Κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται περισσότερες από 130.000 νέες περιπτώσεις στην Ευρώπη και 155.000 στις ΗΠΑ. Ο CRC είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία της θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο στον δυτικό κόσμο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Περίπου το 33% των ασθενών που υποβάλλονται σε ριζική χειρουργική επέμβαση τελικά εμφανίζουν υποτροπή της νόσου, ενώ εκτιμάται ότι σχεδόν το 50% όλων των ασθενών θα πεθάνουν τελικά ως αποτέλεσμα τοπικής υποτροπής ή μεταστατικής νόσου (Dekker 2019).

Ενώ η επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου μειώνεται ραγδαία συνολικά στον δυτικό κόσμο (Siegel και Miller 2017, Ansa 2018), τα ποσοστά καρκίνου του παχέος εντέρου αυξάνονται στους νεαρούς ενήλικες. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας (ACS), οι ενήλικες που γεννήθηκαν στη δεκαετία του 1990 σε σύγκριση με αυτούς που γεννήθηκαν στη δεκαετία του 1950 έχουν διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και τετραπλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ορθού (Siegel και Fedewa 2017). Μια πιο πρόσφατη έρευνα της Συμμαχίας κατά του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου (Colorectal Cancer Alliance) για τους επιζώντες από καρκίνο του παχέος εντέρου που διαγνώστηκαν σε νεαρή ηλικία, έδειξε ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες το 11% των διαγνώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου και το 18% των διαγνώσεων καρκίνου του ορθού εμφανίζονται σε άτομα κάτω των 50 ετών. Η μελέτη είχε δεδομένα από 1.622 άτομα, συμπεριλαμβανομένων 1.195 ασθενών ή επιζώντων και 427 φροντιστών, εκ των οποίων το 75% είχαν καρκίνο του παχέος εντέρου και 25% είχαν καρκίνο του ορθού (CCAlliance 2018).

Παρομοίως, σε μια канаδική μελέτη (Brenner και Heer 2019) από το 1971 έως το 2015, εντοπίστηκαν 688.515 περιπτώσεις περιστατικών (52,9% γυναίκες) του Canadian Cancer Registry με CRC. Αν και η συχνότητα εμφάνισης CRC στον Καναδά έχει μειωθεί στους ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες, τα ποσοστά μεταξύ των νεότερων ανδρών και

γυναικών έχουν αυξηθεί από το 2006 και το 2010 αντίστοιχα. Για γυναίκες κάτω των 50 ετών, η συχνότητα εμφάνισης αυξήθηκε με μέση ετήσια μεταβολή 4,45% από το 2006. Για τους άνδρες κάτω των 50 ετών, καταγράφηκε μια μέση ετήσια μεταβολή της τάξης του 3,47% από το 2006 έως το 2015. Υπήρξε συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης CRC και κοορτής γέννησης, ενώ οι πιο πρόσφατες κοορτές διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από αυτούς που γεννήθηκαν νωρίτερα (Brenner και Heer 2019).

Αυτή η τάση φαίνεται να επηρεάζει όλες τις αναπτυγμένες δυτικές χώρες όπως φαίνεται σε μια πολυεθνική μελέτη, όπου κατά την τελευταία δεκαετία σημειώθηκαν σημαντικές αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών στη Δανία (κατά 3,1% ανά έτος), Νέα Ζηλανδία (2,9% ετησίως), Αυστραλία (2,9% ετησίως) και το Ηνωμένο Βασίλειο (1,8% ετησίως). Σημαντικές αυξήσεις της μέσης ετήσιας ποσοστιαίας μεταβολής της επίπτωσης του καρκίνου του ορθού παρατηρήθηκαν επίσης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα στον Καναδά (κατά 3,4% ετησίως), στην Αυστραλία (2,6% ετησίως) και στο Ηνωμένο Βασίλειο (1,4% ανά έτος).

Παράλληλα, σε άτομα ηλικίας 50-74 ετών, η μέση ετήσια ποσοστιαία μεταβολή της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου μειώθηκε σημαντικά στην Αυστραλία (κατά 1,6% ετησίως), στον Καναδά (1,9% ετησίως) και στη Νέα Ζηλανδία (3,4% ετησίως) και του καρκίνου του ορθού στην Αυστραλία (2,4% ετησίως), στον Καναδά (1,2% ετησίως) και στο Ηνωμένο Βασίλειο (1,2% ετησίως).

Αυξήσεις της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 50 ετών προήλθαν κυρίως από την αύξηση των περιφερικών (αριστερών) όγκων του παχέος εντέρου. Σε όλες τις χώρες παρατηρήθηκαν μη γραμμικές θετικές συνέπειες της χρονολογίας γέννησης, οι οποίες ήταν πιο έντονες για το ορθό απ' ό,τι για τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Araghi 2019).

### Οι αιτίες

Εξετάζοντας τις αιτίες αυτής της κατάστασης, μπορεί να

σκεφτεί κανείς ότι η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου μπορεί μερικές φορές να είναι τεχνητή, λόγω των αλλαγών στις πρακτικές διάγνωσης, ή διαλογής, που μπορεί να οδηγήσουν σε μεροληπτική ανίχνευση (detection bias). Όμως, παρότι έχει αυξηθεί η χρήση της κολοσκόπησης για άλλους λόγους εκτός από τη διαλογή (screening) για CRC, αυτή η πρακτική δεν είναι αρκετά διαδεδομένη στον νεανικό πληθυσμό για να προκαλέσει μεροληψία ανίχνευσης και δεν μπορεί να εξηγήσει τις περισσότερες από τις νέες περιπτώσεις. Επιπλέον, τα ποσοστά θνησιμότητας έχουν αυξηθεί σε ορισμένες δημογραφικές ομάδες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης δεν υπήρξε μεταξύ εκείνων που διαγιγνώσκονται σε αρχικό στάδιο νόσου όπως είναι συνήθως οι καρκίνοι που ανιχνεύονται στη φάση διαλογής (Siegel και Fedewa 2019). Επιπλέον, η παρουσία ενός αποτελέσματος «κοορτής γέννησης» στα καναδικά δεδομένα δεν υποστηρίζει την υπόθεση του detection bias. Η διαδοχική αύξηση του κινδύνου με κάθε νέα κοόρτη γεννήσεων υποδηλώνει μια συνεχιζόμενη τάση και όχι την επίδραση μιας μονήρους αλλαγής στις ιατρικές ή διαγνωστικές πρακτικές (Brenner και Heer 2019).

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου συνήθως διαγιγνώσκεται σε ηλικιωμένους ενήλικες σε χώρες υψηλού εισοδήματος και ο CRC σε νεαρά ενήλικα άτομα ήταν μέχρι τώρα συνήθως συνδεδεμένος με θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ή με το σύνδρομο Lynch (Hagggar 2009). Η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης CRC σε αυτή την ηλικιακή ομάδα μπορεί ίσως μπορεί να συσχετιστεί με παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως αυξημένο βάρος, καθιστική ζωή και υψηλή πρόσληψη επεξεργασμένων τροφίμων (Guthrie 2002, Huxley 2009). Μια συσχέτιση με την κοορτή γέννησης υποδεικνύει επίσης έκθεση σε κάποιο παράγοντα πρώιμα στη ζωή ή έκθεση που συσσωρεύεται κατά τη διάρκεια της πορείας ζωής (Murphy 2018).

Τα δεδομένα που συγκρίνουν το μοριακό υπόβαθρο της νόσου μεταξύ μεγαλύτερης και νεότερης ηλικίας εμφάνισης έχουν αντιφατικά αποτελέσματα σχετικά με τη διαφορά στη βιολογία. Για παράδειγμα, μια ανασκόπηση της πλήρους βάσης δεδομένων της εξέτασης έκφρασης γονιδίων, DX Colon Recurrence Score<sup>®</sup>, για να προσδιοριστούν οι διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία στο Recurrence Score<sup>®</sup> (RS) και ξεχωριστά για κάθε ένα γονίδιο (για 7 σχετιζόμενα με τον καρκίνο από τα 12 γονίδια του τεστ) περιέλαβε 20.478 ασθενείς με καρκίνο του παχέος

εντέρου σταδίου II και III και τα αποτελέσματα του RS ομαδοποιήθηκαν σε ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου. Το RS ή η έκφραση ενός γονιδίου δεν διέφεραν ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα ή το στάδιο (Chang 2020). Από την άλλη πλευρά, μια αναδρομική μελέτη κοόρτης ενός μεγάλου τριτογενούς κέντρου παραπομπής ανέλυσε την υπερμεθυλίωση της νησίδας CpG, τη μικροδορυφορική αστάθεια και τις μεταλλάξεις στα ογκογονίδια KRAS και BRAF σε 497 ασθενείς με όγκους του παχέος εντέρου και τους κατέταξε με βάση την ηλικία και τον όγκο, αποκλείοντας αυτούς με IBD ή κληρονομικά σύνδρομα. Η μελέτη έδειξε έλλειψη μεθυλίωσης νησιού CpG σε νεαρούς ασθενείς, εύρημα σύμφωνο με την κυρίαρχη κατανομή του καρκίνου στο αριστερό έντερο που παρατηρήθηκε επίσης σε αυτή την ομάδα, και την απουσία μικροδορυφορικής αστάθειας και BRAF μεταλλάξεων σε σύγκριση με ένα αυξανόμενο ποσοστό όγκων με υψηλό φαινότυπο νησιού CpG με κάθε δεκαετία της ηλικίας στη διάγνωση και της αστάθειας μικροδορυφόρων στο 24% και των μεταλλάξεων BRAF στο 10% για τα άτομα >50 ετών, ενώ οι μεταλλάξεις KRAS ήταν λιγότερο συχνές σε νεαρούς ασθενείς σε σύγκριση με μεγαλύτερους (22,8 έναντι 30,7%) (Chouhan 2019).

Τα αποτελέσματα της μελέτης ACS (Siegel και Fedewa 2017) ώθησαν την ACS να αλλάξει τις συστάσεις της για την ηλικία για την έναρξη της εξέτασης του καρκίνου του παχέος εντέρου από 50 σε 45 έτη για τους ανθρώπους με μέσο κίνδυνο (Wolf 2017) και ως αποτέλεσμα οι ενήλικες κάτω των 50 ετών που ελέγχθηκαν, υπερδιπλασιάστηκαν μετά την έκδοση των κατευθυντήριων γραμμών τον Μάιο του 2018 (Fedewa 2019).

Ωστόσο, παρά την αυξανόμενη τάση στην συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου στους νεαρούς ενήλικες, η συνειδητοποίηση αυτού του ζητήματος της υγειονομικής περίθαλψης δεν είναι επαρκής. Στην έρευνα του 2018 για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ένας μεγάλος αριθμός νεαρών ασθενών με CRC (67%) βρέθηκαν να έχουν δει τουλάχιστον δύο γιατρούς και μερικοί έως τέσσερις, πριν λάβουν τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Σημαντικό: το 71% ήταν στη φάση III ή IV στη διάγνωση, το οποίο είναι αρκετά υψηλότερο από τον μέσο όρο 60% των διαγνώσεων σταδίου III / IV σε ασθενείς ηλικίας άνω του 50% (CCAlliance 2018).

Επιπλέον, η νεαρή ηλικία έχει συσχετιστεί με φτωχότερη επιβίωση (Lieu 2014) και τα στοιχεία αυτά συνθέτουν

ότι οι νέοι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου είναι ένας πληθυσμός υψηλού κινδύνου, που μπορεί να ωφεληθεί από πρωιμότερη διάγνωση και θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, δεδομένου ότι οι νεότεροι ασθενείς δίνουν προτεραιότητα στη θεραπεία με θεραπευτική πρόθεση όταν αντιμετωπίζουν θεραπευτικό δίλημμα, στους νεαρούς ασθενείς με CRC μπορεί να γίνει κατάχρηση θεραπείας χωρίς σαφές όφελος, π.χ. σε στάδιο IIB (Birkett 2019)

και χωρίς την κατάλληλη αξιολόγηση πιθανών μακροπρόθεσμων παρενεργειών, όπως η περιφερική νευροπάθεια (Bailey 2015). Οι γιατροί και οι νέοι ενήλικες πρέπει να γνωρίζουν το αυξανόμενο ποσοστό νεοπλασίας του κολορθικού καρκίνου. Πρέπει επίσης να αναγνωρίζουν αμέσως τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου και τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης ανεξάρτητα από την ηλικία (Liang 2018).

### Abstract

**Rigakos G. Colorectal cancer in young adults. Iatrika Analekta, 2023; D23: 1.111-1.114**

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies. While the incidence of colon cancer is declining rapidly overall in the Western world rates of colon cancer are increasing in young adults. The trend seems to affect all developed Western countries as shown in multiple studies. Colorectal cancer is usually diagnosed in older adults in high-income countries, and CRC in young adults has until now been usually associated with a positive family history of cancer or Lynch syndrome. The increased incidence of CRC in this age group may be related to lifestyle factors such as increased weight, sedentary lifestyle and high intake of processed foods. Data comparing the molecular background of disease between older and younger ages of onset have conflicting results regarding the difference in biology. The American Cancer Society (ACS) changed its age recommendations for starting colon cancer screening from 50 to 45 years for people at average risk. However, despite the increasing trend in the incidence of colon cancer in young adults, awareness of this health care issue is insufficient. In addition, young age has been associated with poorer survival and this evidence suggests that young patients with colorectal cancer are a high-risk population that may benefit from earlier diagnosis and treatment. On the other hand, since younger patients prioritize treatment with curative intent when faced with a treatment dilemma, young CRC patients may be abused with treatment without clear benefit. Physicians and young adults should be aware of the increasing incidence of colorectal cancer.

### Βιβλιογραφία

1. Ansa BE, Coughlin SS, Alema-Mensah E, et al. *Evaluation of colorectal cancer incidence trends in the United States (2000-2014)*. J Clin Med. 2018; 7: E22. doi:10.3390/jcm7020022.
2. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, et al. *Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study*. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4: 511-518.
3. Bailey CE, Tran Cao HS, Hu CY, et al. *Functional deficits and symptoms of long-term survivors of colorectal cancer treated by multimodality therapy differ by age at diagnosis*. J Gastrointest Surg 2015; 19: 180-188.
4. Birkett RT, Chamely E, Concors SJ, et al. *Overuse and limited benefit of chemotherapy for stage II colon cancer in young patients*. Clin Colorectal Cancer 2019; 18: 292-300.
5. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL, et al. *National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada*. JAMA Netw Open. 2019; 2: e198090. doi:https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8090.
6. Brenner DR, Ruan Y, Shaw E, et al. *Increasing colorectal cancer incidence trends among younger adults in Canada*. Prev Med. 2017; 105: 345-349. doi:10.1016/j.ypmed.2017.10.007.
7. CCAI Alliance Young Onset Colorectal Cancer Survey 2018 Report. <https://www.ccalliance.org/about/never-too-young/survey/2018-young-onset-colorectal-cancer-survey-report>.
8. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. *Colorectal cancer*. Lancet. 2019; 394: 1.467-1.480.
9. Fedewa SA, Siegel RL, Goding Sauer A, et al. *Colorectal cancer screening patterns after the American Cancer Society's recommendation to initiate screening at age 45 years*. Cancer. 2019.
10. Guthrie JF, Lin BH, Frazao E. *Role of food prepared away from home in the American diet, 1977-78 versus 1994-96: Changes and consequences*. J Nutr Educ Behav 2002; 34: 140-150.
11. Haggard FA, Boushey RP. *Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors*. Clin Colon Rectal Surg. 2009; 22: 191-197. doi:10.1055/s-0029-1242458.

12. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, et al. *The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence.* *Int J Cancer.* 2009; 125: 171-180. doi:10.1002/ijc.24343.
13. Liang PS, Allison J, Ladabaum U, et al. *Potential intended and unintended consequences of recommending initiation of colorectal cancer screening at age 45 years.* *Gastroenterology.* 2018; 155: 950-954. doi:10.1053/j.gastro.2018.08.019.
14. Lieu CH, Renfro L, de Gramont A, et al. *Association of Age With Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Analysis From the ARCAD Clinical Trials Program.* *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32: 2.975-2.982.
15. Martin B, Mörkl B. *Immunologic Biomarkers and Biomarkers for Immunotherapies in Gastrointestinal Cancer.* *Visc Med.* 2019; 35: 3-10. doi: 10.1159/000496565. Epub 2019 Feb 4.
16. Murphy CC, Singal AG, Baron JA, et al. *Decrease in incidence of young-onset colorectal cancer before recent increase.* *Gastroenterology.* 2018; 155: 1.716-1.719.e4. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.045.
17. Nguyen LH, Liu PH, Zheng X, et al. *Sedentary behaviors, TV viewing time, and risk of young-onset colorectal cancer.* *JNCI Cancer Spectr* 2018; 2: pky073.
18. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. *Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974-2013.* *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109: djw322. doi:10.1093/jnci/djw322.
19. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. *Colorectal cancer statistics, 2017.* *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 177-193. doi:10.3322/caac.21395.
20. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. *Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society.* *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 250-281. doi:10.3322/caac.21457.

## Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο παχέος εντέρου

Κωνσταντίνος Στάμου

Χειρουργός, Διευθυντής Β' Χειρουργικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

KStamou@mitera.gr

Η διασπορά, επιβίωση, εμφύτευση και τελικά ο πολλαπλασιασμός καρκινικών κυττάρων στο κύτος της κοιλίας οδηγεί στην εικόνα της «περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης». Πρακτικά πρόκειται για μεταστατική νόσο, η οποία, όμως, δεν εξαρτάται από την αιματογενή ή τη λεμφική οδό επέκτασης, αλλά μάλλον από την άμεση εμφύτευση κυττάρων μετά την απόπτωσή τους από την πρωτοπαθή εστία. Στο σύστημα TNM AJCC (8th ed) για τον ορθοκολικό καρκίνο, αναφέρεται ως M1c-Stage IV, δηλαδή ως επίσημη μεταστατική νόσος.

### Παθοφυσιολογία

Η τύχη των καρκινικών κυττάρων και της βλέννης που διαρρέουν από την πρωτοπαθή εστία ενός καρκίνου παχέος εντέρου, υπαγορεύεται από τα πρότυπα διασποράς και τη δυναμική προσκόλλησης των κυττάρων στις ορογονικές επιφάνειες. Μπορούμε να διακρίνουμε τρεις κύριες συνθήκες που μπορεί να επηρεάσουν το φαινόμενο της διασποράς των καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Απουσία ασκίτη και χειρουργικής παρέμβασης, τα καρκινικά κύτταρα διασπείρονται τυχαία κοντά στην πρωτοπαθή εστία, δίνοντας μια «κεντρικού τύπου κατανομή», η οποία διαπιστώνεται συχνότερα σε υψηλής κακοήθειας όγκους. Αντίθετα, χαμηλής κακοήθειας όγκοι, όπως συνήθως είναι αυτοί της σκωληκοειδούς, υπακούν στο φαινόμενο της «ανακατανομής της νόσου». Τα καρκινικά κύτταρα αποπίπτουν από τον όγκο, αλλά εκδιώκονται από τον ισχυρό εντερικό περισταλτισμό από τις ορογονικές επιφάνειες και συγκεντρώνονται κατακρημνιζόμενα στην πύελο ή βρίσκουν καταφύγιο στις πλέον ακίνητες ανατομικές δομές της κοιλίας, οι οποίες είναι ο δεξιός υπηπατικός χώρος, οι πύλες του ήπατος, ο Σύνδεσμος του Treitz, η ειλεοτυφλική πτυχή και οι παρακολικές αύλακες.

Ο τελικός προορισμός των κυττάρων αυτών είναι οι θέσεις της φυσιολογικής απορροφήσεως του περιτοναϊκού υγρού, η σημαντικότερη από τις οποίες είναι το μείζον επίπλου. Το μείζον επίπλου φέρει καίνοντες στην ελεύθερη περιτοναϊκή κοιλότητα λεμφαγγειακούς πόρους, οι οποίοι,

απορροφώντας περιτοναϊκό υγρό, συναπορροφούν καρκινικά έμβολα. Τα έμβολα αυτά αποφράσσουν τους πόρους, με αποτέλεσμα το μείζον επίπλου να μετατρέπεται σε μια συμπαγή μάζα, τον επιπλοϊκό πλακούντα (omental cake). Άλλες θέσεις απορροφήσεως του περιτοναϊκού υγρού είναι τα ημιδιαφράγματα, των οποίων οι πόροι συναπορροφώντας καρκινικά έμβολα με το περιτοναϊκό υγρό αποφράσσονται, με αποτέλεσμα να αναπτύσσονται νέοι όγκοι. Επειδή η φυσιολογική ροή του περιτοναϊκού υγρού είναι ωρολογιακή (από τα αριστερά προς τα δεξιά), πρώτο προσβάλλεται το δεξιό και στη συνέχεια το αριστερό ημιδιάφραγμα. Γνωρίζουμε ότι υπάρχει μια χαρακτηριστική ροή και κατανομή σωματιδίων, βακτηριών αλλά και καρκινικών κυττάρων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η ροή αυτή προκύπτει από την αρνητική πίεση που δημιουργούν οι αναπνευστικές κινήσεις του διαφράγματος.

Ακόμη ένα πρότυπο ενδοπεριτοναϊκής διασποράς της νόσου σχετίζεται με το εγχειρητικό τραύμα και περιγράφεται ως «παγίδευση των καρκινικών κυττάρων». Σε αυτή την περίπτωση, οι ανατομικές θέσεις με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης εμφυτεύσεων είναι οι τραυματισμένες περιτοναϊκές επιφάνειες, καθώς και οι περιοχές έντονης φλεγμονής. Κατά συνέπεια, καρκινικές εμφυτεύσεις αναμένονται μετεγχειρητικά στις αναστομώσεις, στην κοίτη της πρωτοπαθούς εστίας και στην εγχειρητική τομή.

### Επιδημιολογία

Η ακριβής επίπτωση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης από ορθοκολικό καρκίνο δεν είναι εύκολο να διαπιστωθεί. Μια βασική μέτρηση από το σουηδικό αρχείο καταγραφής ασθενών επί 11.124 ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο, διαπιστώθηκε σύγχρονη ή μετάχρονη καρκινωμάτωση σε 8,3%, με το 5,7% των ασθενών να έχουν την καρκινωμάτωση ως αρχική και μόνη μεταστατική νόσο.

### Κλινική εικόνα

Στον ασθενή με καρκίνο παχέος εντέρου κυριαρχούν τα κλασικά συμπτώματα από την πρωτοπαθή εστία. Η κλινική



εικόνα του ασθενούς επηρεάζεται από την περιτοναϊκή νόσο, όταν αυτή λάβει ακραίες διαστάσεις με εκσεσημασμένο ασκίτη ή μεγάλες εμφυτεύσεις που προξενούν διάταση της κοιλίας ή πόνο.

### Προγνωστικοί παράγοντες

Στους βασικούς προγνωστικούς παράγοντες παραμένει ο Δείκτης Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης (Peritoneal Cancer Index - PCI). Ο PCI προσφέρει μια ανατομική αλλά και ποσοτική περιγραφή των εμφυτεύσεων ώστε να σταδιοποιείται η περιτοναϊκή διασπορά με αρκετά αντικειμενικό τρόπο (εικόνα 1).

Κακός προγνωστικός παράγοντας είναι και η ανεπαρκής πρώτη χειρουργική επέμβαση. Είναι εξαιρετικά σημαντικό η επέμβαση της κυτταρομείωσης να γίνεται από εκπαιδευμένη και εξειδικευμένη ομάδα ώστε να εξασφαλίζεται το μεγαλύτερο δυνατό όφελος στην επιβίωση αλλά και η μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών.

### Προεγχειρητική σταδιοποίηση

Η προεγχειρητική σταδιοποίηση περιλαμβάνει τις βασικές αξονικές τομογραφίες θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας με σκοπό την ανάδειξη της νόσου αλλά και τον έλεγχο απο-

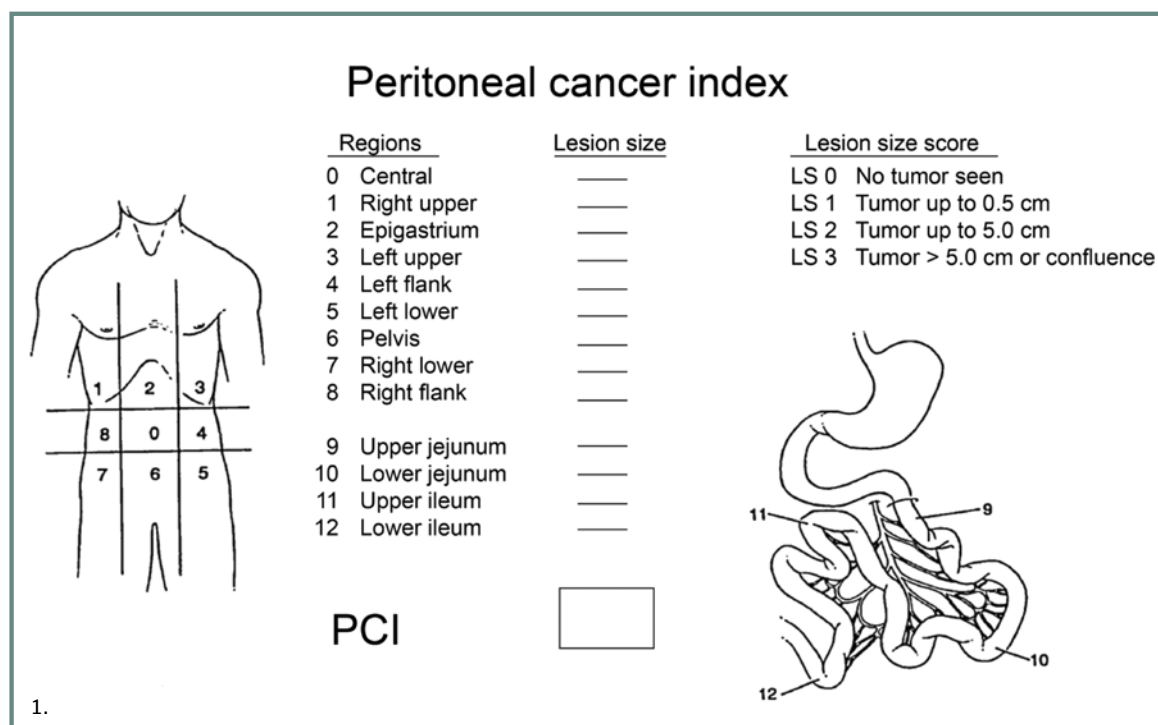
μακρυσμένων μεταστάσεων. Ιδιαίτερη αξία στον σχεδιασμό της θεραπείας έχει η διαγνωστική λαπαροσκόπηση, η οποία πρέπει να γίνεται από την ίδια ομάδα που θα πραγματοποιήσει και την κυτταρομείωση. Στόχος είναι η επιλογή των ασθενών που είναι καλοί υποψήφιοι για την επέμβαση, αλλά και ο χρονισμός της επέμβασης ανάμεσα στις γραμμές της συστηματικής χημειοθεραπείας.

### Κυτταρομειωτική χειρουργική

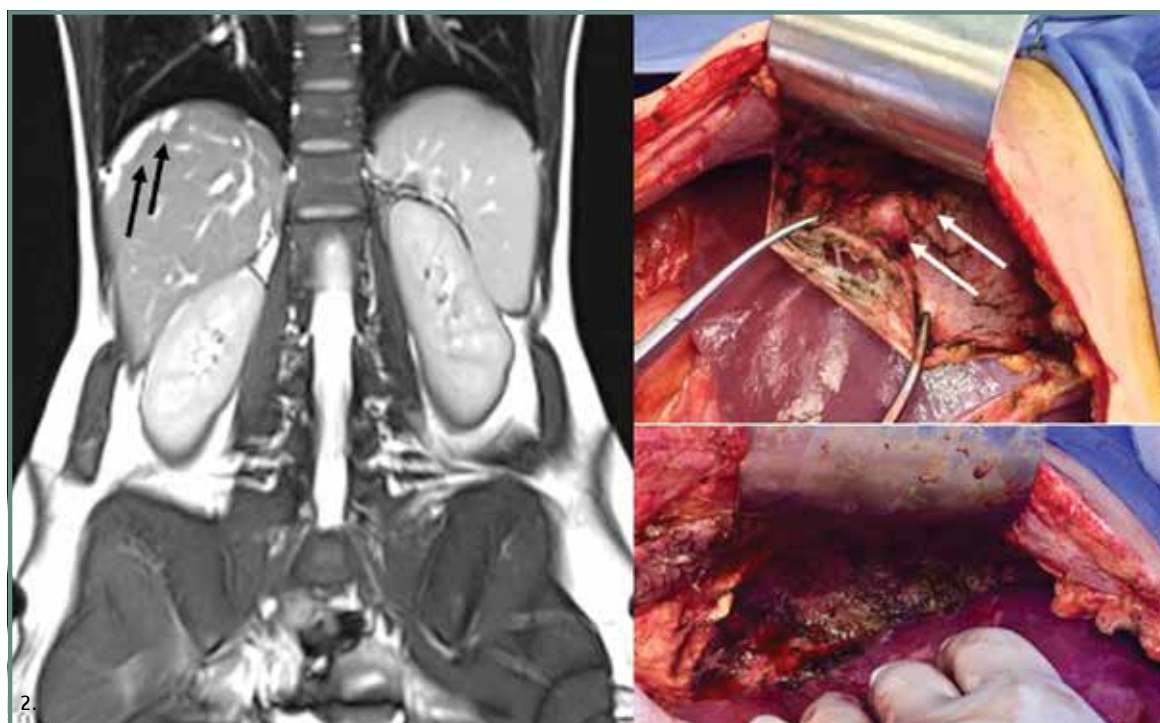
Η κυτταρομειωτική χειρουργική περιλαμβάνει μια σειρά συγκεκριμένων τεχνικών, που έχουν στόχο την πλήρη εξάλειψη των περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Οι τεχνικές συστηματοποιήθηκαν από τον P.H. Sugarbaker και περιλαμβάνουν συγκεκριμένες περιτοναιοεκτομές και συνδυσασμένες εκτομές οργάνων, οι οποίες πραγματοποιούνται με συγκεκριμένη σειρά και χειρουργική λογική. Η κυτταρομειωτική χειρουργική αποτελεί ειδικό κεφάλαιο στη χειρουργική ογκολογία και απαιτεί ειδική εκπαίδευση ώστε να επιτυγχάνεται η πλήρης κυτταρομείωση στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών (εικόνα 2).

### Ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία - HIPEC

Αρχικά η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία προτάθηκε ως



Εικ. 1. Ο Δείκτης Περιτοναϊκής Καρκινωμάτωσης (PCI) αποτελεί από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες για την επιβίωση



Εικ. 2. Προσαρμογή της κυτταρομείωσης στα ευρήματα και ταύτιση με την προεγχειρητική απεικόνιση. Δεξιά: υποδιαφραγματική περιτοναϊοεκτομή λόγω εμφυτεύσεων στο περιτόναιο του δεξιού ημιδιαφράγματος.

απαραίτητο συμπλήρωμα της κυτταρομείωσης, με σκοπό την αντιμετώπιση της περιτοναϊκής διασποράς σε κυτταρικό επίπεδο με χρήση φαρμάκων όπως η μιτομυκίνη και η οξαλιπλατίνη. Νεότερες μελέτες αμφισβητούν την κλινική σημασία της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας τόσο ως προφυλακτικό όσο και ως θεραπευτικό μέτρο. Η έρευνα συνεχίζεται και πλέον εστιάζεται στη φαρμακοκινητική των χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών μέσωσ αλλά και στη νορμοθερμική μακρόχρονη χορήγηση.

### Πρόγνωση του ασθενούς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση

Ασθενείς με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, οι οποίοι υποβάλλονται σε τυπική υποστηρικτική αγωγή με συστηματική χημειοθεραπεία, έχουν διάμεση επιβίωση περί τους 15 μήνες (υπό τον όρο ότι κατά τη διάγνωση έχουν προσδόκιμο τουλάχιστον 3 μηνών). Η πρόγνωση των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά μετά την οροθέτηση της κυτταρομειωτικής χειρουργικής και τη σύγχρονη συστηματική χημειοθεραπεία σε κατάλληλο χρονισμό με τη χειρουργική επέμβαση. Η πρόγνωση των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά με τις θεραπευτικές τακτικές που αναπτύχθηκαν μετά τις δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες από την

Ολλανδία και τη Γαλλία.

Η πρώτη, πολυκεντρική PRCT που πραγματοποιήθηκε σε νοσοκομεία της Ολλανδίας, έδειξε σχεδόν διπλασιασμό της διάρκειας επιβίωσης από τους 12 στους 22 μήνες όταν οι ασθενείς, εκτός από συστηματική χημειοθεραπεία, υποβλήθηκαν και σε κυτταρομείωση με HIPEC. Η πολύ σημαντική αυτή μελέτη διατήρησε τα κλινικά αποτελέσματα και μετά από οκταετή παρακολούθηση. Η συνήθως λανθασμένη ανάγνωση της μελέτης οδήγησε σε θριαμβολογίες για την HIPEC, ενώ από την ανάλυση ήταν ήδη τότε σαφές ότι το κύριο θεραπευτικό μέτρο ήταν το κυτταρομειωτικό χειρουργείο από εξειδικευμένη ομάδα.

Η πιο σημαντική τυχαιοποιημένη μελέτη για την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση από καρκίνο παχέος εντέρου προέρχεται από τη Γαλλία και είναι η PRODIGE-7. Στον σχεδιασμό της μελέτης, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη και ακολούθως σε κυτταρομείωση ή κυτταρομείωση και HIPEC, συνεχίζοντας το σχήμα με επικουρική χημειοθεραπεία. Η μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη της HIPEC δεν έχει επίδραση στην επιβίωση παρά σε μια μικρή ομάδα ασθενών με μεσαίο PCI (δείκτη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης). Όμως, κύριο εύρημα της μελέτης ήταν η εξαιρε-

τική διάμεση επιβίωση που επιτεύχθηκε και άγγιξε τους 41 μήνες. Η κριτική της μελέτης εστιάστηκε στη χρήση οξαλιπλατίνης για την ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, με τους Αμερικανούς ερευνητές να παραμένουν πιστοί στη μιτομυκίνη.

### Μελλοντικές κατευθύνσεις της έρευνας

Πολλά ερωτήματα παραμένουν σε ό,τι αφορά την κλινική σημασία του μοριακού προφίλ του όγκου. Δεν είναι σαφές αν ασθενείς με BRAF μεταλλάξεις είναι καλοί υποψήφιοι για κυτταρομειωτική χειρουργική, αν dMMR όγκοι μπορούν να υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία πριν από την

κυτταρομείωση αλλά και ποια ακριβώς η θέση της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας τόσο κατά την επέμβαση της κυτταρομείωσης όσο και μετεγχειρητικά.

### Συμπέρασμα

Η αντιμετώπιση της περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης από καρκίνο παχέος εντέρου είναι αντικείμενο εξειδικευμένης ομάδας χειρουργών και ογκολόγων. Η καλύτερη πρόγνωση για τον ασθενή θα εξασφαλιστεί με την εφαρμογή θεραπευτικών πρωτοκόλλων, τα οποία περιλαμβάνουν πολλαπλές γραμμές θεραπείας και κυρίως την προσφορά υψηλής ποιότητας κυτταρομειωτικής χειρουργικής.

### Abstract

Stamou K. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Iatrika Analekta*, 2023; D23: 1.115-1.118

Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin is a manifestation of metastatic disease that may involve up to 8% of colorectal cancer patients. It is of great importance to isolate patients with peritoneal involvement in the absence of true bloodborne metastases as they may greatly benefit from a combination of extensive cytoreductive surgery and systemic chemotherapy. Preoperative evaluation with standard imaging is greatly enriched by diagnostic laparoscopy that has been proved essential in reducing futile laparotomies. Of major prognostic significance is the Peritoneal Cancer Index, a method of quantifying the extend of peritoneal involvement. In recent studies, neo-adjuvant chemotherapy followed by cytoreductive surgery and adjuvant chemotherapy may lead to a median survival of 41 months. More studies are underway to establish the exact value of HIPEC in the overall management of patients with peritoneal carcinomatosis.

### Βιβλιογραφία

1. Sugarbaker PH. *Peritonectomy procedures*. *Ann Surg*. 1995; 221: 29-42.
2. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study*. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 63-68.
3. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. *8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer*. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 2.426-2.432.
4. Quinet F, Elias D, Roca L, et al; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. *Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 256-266.

## Διορθική ενδοσκοπική χειρουργική για όγκους του ορθού

Σπυρίδων Χριστοδούλου

Χειρουργός, Συνεργάτης Χειρουργικής Κλινικής Ομίλου ΥΓΕΙΑ  
spyridon.christodoulou@yahoo.gr

Η χειρουργική διαχείριση των όγκων του ορθού μπορεί να είναι τεχνικά απαιτητική. Η διορθική εκτομή καλοήθων ή προκαρκινωμάτων βλαβών χρησιμοποιώντας συμβατικά εργαλεία είναι περιορισμένη λόγω της πτωχής έκθεσης του μέσου και ανώτερου ορθού και λόγω της αδυναμίας «en bloc» εκτομής μεγαλύτερων βλαβών.

Αν και η ολική εκτομή του μεσοορθού (Total Mesorectal Excision - TME) είναι η επέμβαση εκλογής για την αντιμετώπιση τοπικά προχωρημένου ή με μεταστάσεις στους λεμφαδένες καρκίνου του ορθού, υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες λόγω των περιορισμών της ανατομίας της πυέλου, μετεχειρητική νοσηρότητα λόγω του τραυματισμού νεύρων και αγγείων, και επηρεασμένη εντερική λειτουργία. Έτσι, για ασθενείς με τοπικό ορθικό καρκίνο, που περιορίζεται στο βλενογόνο (T1) και δεν φαίνεται να μεθίσταται στους λεμφαδένες (N0), η τοπική εκτομή είναι μια θεραπευτική επιλογή με μηδαμινό αντίκτυπο στην εντερική λειτουργία και αποφυγή της διενέργειας κολοστομίας σε αυτούς που έχουν νόσο Σταδίου 1. Η διορθική ενδοσκοπική χειρουργική (TES) προσφέρει διορθική πρόσβαση για εκτομή καλοήθων, προκαρκινωμάτων ή κακοήθων βλαβών του μέσου και ανώτερου ορθού. Για καλοήθεις ή προκαρκινωμάτεις βλάβες, η TES παρέχει καλύτερη έκθεση και πρόσβαση από τα συμβατικά διορθικά άγκιστρα. Για τους καρκίνους που δεν διηθούν τον υποβλεννογόνο, η TES προσφέρει ογκολογική θεραπεία, ενώ ταυτόχρονα διατηρεί μετεχειρητική εντερική λειτουργία. Προκύπτει, λοιπόν, ότι οι ασθενείς με καρκίνο χαμηλού κινδύνου, που δεν είναι πιθανό να έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τοπική εκτομή.

### Ενδείξεις

Η TES μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αντιμετωπίσει πληθώρα καλοήθων ή προκαρκινωμάτων βλαβών ή παθήσεων του ορθού.

### Κακοήθεις βλάβες

Στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, η τοπική εκτομή είναι μια α-

ποδεκτή μέθοδος για την αντιμετώπιση ορθικού καρκίνου σταδίου (T1N0) με χαμηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, που περιλαμβάνουν:

- ▶ Μετρίως προς καλά διαφοροποιημένο νεόπλασμα.
- ▶ Απουσία λεμφαγγειακής διήθησης.
- ▶ Απουσία περινευριδιακής διήθησης.

Σε μια μελέτη ασθενών με κλινικό στάδιο I καρκίνου του ορθού από τη βάση δεδομένων του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ, το 12,2% των ασθενών με όγκο σταδίου T1 είχαν θετικούς λεμφαδένες. Από αυτούς 45% είχε πτωχή διαφοροποίηση και λεμφαγγειακή διήθηση, 34,7% είχε μόνο λεμφαγγειακή διήθηση, 17,3% είχε μόνο πτωχή διαφοροποίηση και 9,3% δεν είχε ούτε πτωχή διαφοροποίηση ούτε λεμφαγγειακή διήθηση.

Τα κακοήθη νεοπλασμάτα του ορθού με κλινικό στάδιο T1 ταξινομούνται σε τρεις υποκατηγορίες: sm1, sm2 και sm3, που βασίζονται στο βάθος της υποβλεννογονίας διήθησης. Δεδομένα (κυρίως από την Ιαπωνία) έδειξαν πως, όταν το βάθος της διήθησης της υποβλεννογονίας στιβάδας είναι <1.000 μm (sm1), υπάρχει λεμφαδενική διασπορά από 0 έως 1,8%, ενώ η λεμφαγγειακή επέκταση ανευρίσκεται σε ποσοστό 12,8 έως 13,8% όταν το βάθος διήθησης της υποβλεννογονίας στιβάδας ξεπερνά τα 1.000 μm (sm2 ή sm3).

Συνεπώς, η Αμερικάνικη Κοινότητα των Χειρουργών Παχέος Εντέρου και Ορθού (ASCRS) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) συνιστούν τοπική εκτομή για καρκίνους του ορθού cT1 που ανήκουν στην υποκατηγορία sm1, αλλά χειρουργική εκτομή με ολική μεσοορθική εκτομή γι' αυτούς που ανήκουν στις υποκατηγορίες sm2 ή sm3. Παρομοίως, η επιστημονική ομάδα των Ηνωμένων Πολιτειών «Multi-society Task Force on Colorectal Cancer» συνιστά την τοπική εκτομή για cT1 κολοορθικό καρκίνο με <1 mm διήθηση του υποβλεννογονίου, αλλά ριζική χειρουργική επέμβαση γι' αυτούς που έχουν ≥1 mm. Αυτό το κριτήριο είναι πιο εφαρμόσιμο για την ενδοσκοπική εκτομή, που δεν είναι πάντα ολικού πάχους και γι' αυτό είναι δύσκολο να οριστεί σε ποια κατηγορία (sm) ανήκει

ο ασθενής.

Στην ίδια μελέτη από τη βάση δεδομένων NCI που αναφέρεται παραπάνω, 18% των ασθενών με όγκους T2 είχαν θετικούς λεμφαδένες, μεταξύ των οποίων θετικοί λεμφαδένες ήταν παρόντες 11,7% χωρίς πτωχή διαφοροποίηση, χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση, 25,3% μόνο με πτωχή διαφοροποίηση, 47,3% μόνο με λεμφαγγειακή διήθηση και 41,5% με πτωχή διαφοροποίηση και λεμφαγγειακή διήθηση.

Αν και διεξάγονται μελέτες για να αξιολογήσουν τοπική εκτομή όγκων T1N0 με υψηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά ή όγκων T2N0 μετά από νεοεπιχειρησιακή χημειοθεραπεία, αυτή η πρακτική δεν έχει υιοθετηθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική για όλους τους ασθενείς.

### Αντενδείξεις

Η διορθική ενδοσκοπική χειρουργική (TES) περιορίζεται από τεχνικούς παράγοντες όπως το μέγεθος και η εντόπιση του όγκου, καθώς και το φυσικό αποτύπωμα της πλατφόρμας. Η TES είναι ιδανική για τοπικές εκτομές βλαβών, οι οποίες εντοπίζονται στο μέσο και ανώτερο ορθό έως και 15 εκατοστά απόσταση από τον πρωκτό. Βλάβες στο κατώτερο ορθό (<5 εκ. από τον πρωκτό) είναι καλύτερο να αφαιρούνται με την κλασική διορθική εκτομή, καθώς μπορεί να εμποδίζουν την πλατφόρμα της TES.

Παραδοσιακά, αντενδείξεις για διορθική εκτομή περιλαμβάνουν όγκους που καταλαμβάνουν >30% του αυλού, >3 εκατοστά σε μέγεθος ή >8 εκατοστά απόσταση από τον πρωκτό. Με την αύξηση της πείρας των χειρουργών, οι παλαιότερα απόλυτες αντενδείξεις είναι πλέον σχετικές. Κάποιοι συγγραφείς συνηγορούν υπέρ της επέκτασης των κριτηρίων για τοπική εκτομή (συμβατικά ή με TES), προκειμένου να περιλαμβάνουν και τους όγκους σταδίου T1N0 με χαμηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά.

### Χειρουργικές τεχνικές

Η TES πραγματοποιείται με μια από τις τρεις πλατφόρμες που επιτρέπουν στον χειρουργό την πλήρη έκθεση και τον εύκολο χειρισμό βλαβών του ορθού, πέραν από τις δυνατότητες που προσέφερε η κλασική διορθική τεχνική. Η διορθική ενδοσκοπική μικροχειρουργική (TEM) και η διορθική ενδοσκοπική επέμβαση (TEO) χρησιμοποιούν άκαμπτες πλατφόρμες, ενώ η διορθική ελάχιστα επεμβατική χειρουργική (TAMIS) χρησιμοποιεί εύκαμπτη πλατφόρμα.

Ανεξαρτήτως της πλατφόρμας που χρησιμοποιείται, η TES πραγματοποιείται με την ίδια ακολουθία.

### Εκτομή

Για κακοήθεις βλάβες, ο στόχος της TES είναι να επιτύχει ολικού πάχους εκτομή του όγκου μέχρι το λίπος του μεσοορθού με τουλάχιστον 1 εκατοστό περιφερειακό όριο. Για καλοήθεις βλάβες, η εκτομή γίνεται ιδανικά στον υποβλεννογόνο. Το παρασκεύασμα συνήθως σημαίνεται από τον χειρουργό για έλεγχο ορίων από τους παθολογοανατόμους.

### Σύγκλιση

Το έλλειμμα στο τοίχωμα του ορθού συνήθως συγκλείεται με απορροφήσιμα ράμματα εγκάρσιως για αποφυγή της στένωσης του αυλού.

### Έκβαση

Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της TES για τοπική εκτομή καρκινοειδών όγκων ορθού <2 εκατοστά, αδενωματωδών πολυπόδων του ορθού και για χαμηλού κινδύνου T1N0 ορθικούς καρκίνους. Τοπική εκτομή καρκίνων του ορθού T2N0 θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για διακοιλιακή επέμβαση ή σαν μέλη κλινικής μελέτης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι οι επεμβάσεις με τοπική εκτομή, συμπεριλαμβανομένης της TES, δεν προσφέρουν πληροφορίες για την κατάσταση των λεμφαδένων και θα μπορούσε πιθανόν να αφήσει μικρομεταστάσεις στο μεσοορθό ή υπολειπόμενη νόσο στην κοίτη της εκτομής. Για την αποφυγή τοπικής υποτροπής ή μετάστασης, οι ασθενείς μπορεί να χρειάζεται να υποβληθούν σε επιπλέον χειρουργική επέμβαση (συνήθως εκτομή μεσοορθού) μετά την τοπική εκτομή, όταν το χειρουργικό παρασκεύασμα έχει παθολογοανατομικούς παράγοντες υψηλού κινδύνου, όπως θετικά όρια, στάδιο  $\geq$ T2, περινευριδιακή ή λεμφαγγειακή διήθηση και πτωχή διαφοροποίηση.

### Καρκινοειδής όγκος

Ο κίνδυνος μετάστασης από μικρούς καρκινοειδείς όγκους είναι χαμηλός. Επομένως, τα καρκινοειδή του ορθού που είναι μικρότερα από 2 εκατοστά και χωρίς απεικονιστικά ευρήματα μετάστασης μπορούν να αφαιρεθούν τοπικά με TES. Σε τρεις ξεχωριστές μελέτες, η εκτομή καρκινοειδών ορθού με TEM με μέσο μέγεθος περίπου 1 εκατοστό, έδειξαν πως δεν υπήρχε υποτροπή μετά από μέση παρακο-

λούθηση πάνω από 70 μήνες.

### Αδενώματα

Για μεγάλους, άμισχους, υποτροπιάζοντες πολύποδες ή αυτούς που δεν μπορούν να εκταθούν ενδοσκοπικά, η TES αντικατέστησε την κλασική διορθική εκτομή σαν την προτιμώμενη μέθοδο για τοπική εκτομή. Σε διάφορες μελέτες, η TEM υπερείχε της κλασικής τεχνικής στην επίτευξη αρνητικών ορίων, στην αποφυγή του θρυμματισμού των παρασκευασμάτων και στο ποσοστό υποτροπών.

### Πρώιμος καρκίνος ορθού

Η TES μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο για T1N0 καρκίνους ορθού με χαμηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά. Η TES μπορεί να πραγματοποιηθεί για καρκίνους ορθού με T2N0 μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε διακοιλιακές επεμβάσεις ή σε κλινικές μελέτες. Ασθενείς που τα παρασκευάσματα τοπικών εκτομών έχουν υψηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, θα πρέπει να υποβληθούν σε ολική εκτομή μεσοορθού, καθώς διατρέχουν κίνδυνο τοπικών υποτροπών ή μεταστάσεων.

### Καρκίνος ορθού (T1N0)

Για ασθενείς με κλινικό στάδιο T1N0 καρκίνου ορθού χωρίς υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικά, η TES είναι αποδεκτή θεραπευτική μέθοδος που σχετίζεται με καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα σε σύγκριση με διακοιλιακές ριζικές επεμβάσεις (π.χ. χαμηλή πρόσθια εκτομή ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή με ολική εκτομή μεσοορθού). Αν και περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν τοπικές υποτροπές μετά από TES σε σχέση με την ολική εκτομή μεσοορθού, η επιβίωσή τους δεν επηρεάστηκε αρνητικά, πιθανόν επειδή οι τοπικές υποτροπές μπορούσαν να διασθούν με διακοιλιακή χειρουργική επέμβαση.

Στη μόνη τυχαίοποιημένη μελέτη της βιβλιογραφίας, η TEM συγκρίθηκε με την διακοιλιακή εκτομή σε 50 ασθενείς που είχαν καρκίνο ορθού με στάδιο T1N0 από προεγχειρητικό διορθικό υπερηχογράφημα. Η πενταετής τοπική υποτροπή 4% και συνολικά ποσοστά επιβίωσης 96% ήταν πανομοιότυπα μεταξύ των δυο ομάδων. Οι λοιπές παράμετροι, όπως οι ημέρες νοσηλείας, η απώλεια αίματος, η διάρκεια επέμβασης και η συνολική πρώιμη νοσηρότητα, ήταν υπέρ της TEM.

Μελέτες από συγκεκριμένα ιδρύματα με TEM για καρκίνους ορθού με στάδιο T1N0 αναφέρουν ποσοστά υποτροπής 0%-24% με μέσο χρόνο παρακολούθησης 21-97 μήνες. Συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις συγκρίνουν την TEM με τη διακοιλιακή ριζική εκτομή. Σε μια μετα-ανάλυση 13, κυρίως παρατήρησης, μελετών, 2.855 ασθενείς με T1N0 καρκίνους ορθού υπεβλήθησαν είτε σε τοπική εκτομή (κλασική ή TEM) ή ριζική εκτομή. Σε σύγκριση με τη ριζική εκτομή, η τοπική εκτομή συσχετιζόταν με μειωμένη συνολική πενταετή επιβίωση (72 περισσότερους θανάτους ανά 1.000 ασθενείς, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 30-120) και αυξημένη τοπική υποτροπή (σχετικός κίνδυνος [RR] 2,36, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,64-3,39), αλλά μειωμένη περιεχειρητική θνητότητα, μειωμένες μετεγχειρητικές επιπλοκές και μειωμένη μόνιμη στομία. Όταν η ομάδα της TEM αξιολογήθηκε μεμονωμένα, η διαφορά στη συνολική επιβίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

### Καρκίνος ορθού (T2N0)

Εξαιτίας των υψηλών ποσοστών υποτροπής και χαμηλών ποσοστών επιβίωσης μετά από την τοπική εκτομή σε σύγκριση με τη διακοιλιακή εκτομή καρκίνων ορθού σταδίου T2N0, η διακοιλιακή χειρουργική επέμβαση με ολική εκτομή μεσοορθού είναι η καθιερωμένη πρακτική γι' αυτούς τους όγκους. Η τοπική εκτομή θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση κοιλίας για ιατρικούς λόγους ή αν η τοπική επέμβαση διενεργείται στο πλαίσιο κάποιας κλινικής μελέτης.

Σε πρώιμες μικρές μελέτες, που περιλαμβάνουν ασθενείς που δεν μπορούσαν να υποβληθούν ή αρνήθηκαν τη ριζική εκτομή και περιλήφθηκαν σε μη προτυποποιημένα πρωτόκολλα χημειο- ή ακτινοθεραπείας, τα ποσοστά υποτροπής των κακοήθων νεοπλασμάτων του ορθού σταδίου T2N0 μετά από τοπική εκτομή ήταν υψηλότερα από αυτά των νεοπλασμάτων σταδίου T1.

Πρόσφατες μελέτες από ασθενείς με όγκους ορθού T2N0 που αφαιρέθηκαν τοπικά μετά από νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία παρουσιάζουν ποσοστά υποτροπής που κυμαίνονται ευρέως από 4,7 έως 50%.

### Καρκίνος ορθού (T1-3N0) μετά από νεοεπικουρική θεραπεία

Υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τη χρήση της TES για



αξιολόγηση της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης μετά από νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του ορθού. Στις ακόλουθες μελέτες, ασθενείς με καρκίνο ορθού (T1-3N0) έλαβαν νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία και στη συνέχεια υπεβλήθησαν σε τοπική εκτομή (συχνότερα TEM). Η συνέχιση της θεραπείας καθοδηγήθηκε από τα παθολογοανατομικά ευρήματα της εκτομής του παρασκευάσματος.

Ασθενείς που είχαν ευνοϊκά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά (αρνητικά όρια, στάδιο ypT0-1, απουσία λεμφαγγειακής ή περινευριδιακής διήθησης, μέτρια προς καλή διαφοροποίηση) στο παρασκεύασμα της τοπικής εκτομής (TES) παρακολούθησαν χωρίς να προχωρήσουν σε χειρουργείο.

Στη μελέτη CARTS, 55 ασθενείς με T1-3N0 ορθικό καρκίνο έλαβαν μακράς διάρκειας νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία. Μετά από επαναξιολόγηση στις 6-8 εβδομάδες, αυτοί με σημαντική κλινική απόκριση (μείωση του μεγέθους του όγκου) υπεβλήθησαν σε TEM. Οι 30 από τους 55 ασθενείς (55%) είχαν παρασκεύασμα σταδίου ypT0-1 και δεν χρειάστηκαν χειρουργική αντιμετώπιση. Μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης 17 μηνών, μόνο ένας ασθενής (από τους 30) εμφάνισε τοπική υποτροπή και προχώρησε σε κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Στα πέντε χρόνια, το ορθό διασώθηκε σε 64% από τους 55 ασθενείς. Το ποσοστό της πενταετούς τοπικής υποτροπής ήταν 7,7% (ένας ασθενής με ypT1 καρκίνο μετά από TEM και σε τρεις ασθενείς που αρχικά αρνήθηκαν την ολική εκτομή μεσοορθού για σταδίου ypT2 καρκίνους) και η πενταετής ελεύθερη νόσου επιβίωση και η συνολική επιβίωση ήταν 81,6 και 82,8%, αντίστοιχα. Παρά τα ευνοϊκά ογκολογικά αποτελέσματα, το 50% των ασθενών με διατήρηση του ορθού εμφάνισαν συμπτώματα παρόμοια με το σύνδρομο της χαμηλής πρόσθιας εκτομής και ένα τρίτο των ασθενών θα μπορούσαν να αποφύγουν τη νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία αφού στη συνέχεια προχώρησαν σε ολική εκτομή μεσοορθού. Δύο ασθενείς κατέληξαν από ανεπιθύμητες ενέργειες της νεοεπικουρικής θεραπείας.

Στη μελέτη GRECCAR2, που διενεργήθηκε σε 15 κέντρα στη Γαλλία, 186 ασθενείς με T2-3, N0-1 καρκίνους στο κατώτερο ορθό ( $\leq 8$  εκατοστά από τον πρωκτό) που ήταν  $\leq 4$  εκ. έλαβαν νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία. 148 ασθενείς που είχαν καλή κλινική ανταπόκριση (υπολειπόμενος όγκος  $\leq 2$  εκ. στη μαγνητική τομογραφία 6-8 εβδομάδες μετά από νεοεπικουρική θεραπεία) τυχαία επιλέ-

χθηκαν να υποβληθούν σε τοπική εκτομή ή ολική εκτομή μεσοορθού. Η τοπική εκτομή έγινε με την κλασική διορθική εκτομή και TEM για το 72% και 28% των ασθενών αντίστοιχα. Σε ασθενείς με δυσμενή παθολογοανατομική εξέταση (ypT2-3 ή R1 εκτομή) μετά την τοπική εκτομή συστάθηκε ολοκλήρωση της αντιμετώπισης με ολική εκτομή μεσοορθού. 26 ασθενείς αποδέχθηκαν. Στα δυο έτη, ένα ή περισσότερα γεγονότα θανάτου, υποτροπής, σοβαρής νοσηρότητας και μακράς διάρκειας επιπλοκών (μόνιμη κολλοστομία, ακράτεια, σεξουαλική δυσλειτουργία) συνέβη σε 56% της ομάδας ασθενών της τοπικής εκτομής και 48% της ομάδας της ολικής εκτομής μεσοορθού. Αν και η τοπική εκτομή ήταν όσο ογκολογικά ασφαλής είναι και η ολική εκτομή μεσοορθού, δεν είχε χαμηλότερη νοσηρότητα ή μακρύτερη διάρκεια διατήρησης της λειτουργικότητας του ορθού.

Σε ασθενείς με δυσμενή παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων των θετικών ορίων, στάδιο  $\geq$ ypT2, περινευριδιακή ή λεμφαγγειακή διήθηση και πτωχή διαφοροποίηση, συστάθηκε ριζική εκτομή. Αυτοί που αρνήθηκαν, είχαν υψηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής και χαμηλά ποσοστά επιβίωσης.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 20 μελετών, πάνω από 1.000 ασθενείς με πρώιμο καρκίνο ορθού (23%, 46% και 31% με T1-3 όγκους, αντίστοιχα) αντιμετωπίστηκαν με νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από τοπική εκτομή (TES ή κλασική). Το ομαδοποιημένο ποσοστό ολικής κλινικής απόκρισης ήταν 46% (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 31 με 61%). Το ομαδοποιημένο ποσοστό ολικής παθολογοανατομικής απόκρισης ήταν 44% (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 36 με 52%).

Μετά από μέση παρακολούθηση 54 μηνών (από 12 έως 81 μήνες), όγκοι σταδίου ypT0, ypT1, ypT2, και ypT3 είχαν ποσοστά τοπικής υποτροπής 4 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 1,9 έως 6,9%), 12 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 6,3 έως 19,4%), 24 (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 13 έως 36%), και 60% (95% Διάστημα εμπιστοσύνης: 32 έως 84%), αντίστοιχα. Βασισμένοι σε αυτά τα δεδομένα, οι συγγραφείς αυτής της μετα-ανάλυσης καταλήγουν ότι η τοπική εκτομή μετά από νεοεπικουρική θεραπεία, θα πρέπει να θεωρείται θεραπευτική αν επιτυγχάνεται ολική κλινική απόκριση (π.χ. ypT0). Ριζική χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με ατελή απόκριση στη νεοεπικουρική θεραπεία (π.χ.  $\geq$ ypT1). Ειδάλλως κινδυνεύουν για υποτροπή. Ωστόσο, επειδή η μελέτη δεν



ανέδειξε τη συσχέτιση μεταξύ σταδίου προ θεραπείας και κλινικής απόκρισης, παραμένει ασαφές ποιοι ασθενείς με πρώιμο καρκίνο ορθού είναι πιθανόν να ωφεληθούν από νεοεπικουρική θεραπεία και τοπική εκτομή.

Η τοπική εκτομή, σαν μόνη χειρουργική αντιμετώπιση για καρκίνους ορθού  $\geq T2N0$ , βρίσκεται ακόμα υπό έρευνα λόγω ανησυχιών για μικρομεταστάσεις στο μεσοορθό και υπολειπόμενη νόσο στην κοίτη του όγκου. Επιπρόσθετα, η νεοεπικουρική θεραπεία για ασθενείς με κλινικό στάδιο T1N0 ή T2N0 δεν είναι τυπική πρακτική και μπορεί να μην είναι απαραίτητη αν οι ασθενείς αντιμετωπιστούν εξαρχής με ολική εκτομή του μεσοορθού. Σε τουλάχιστον μερικούς ασθενείς, η ακτινοθεραπεία της πυέλου ή και η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσουν νοσηρότητα ή λειτουργική έκπτωση που είναι συγκρίσιμη με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική χειρουργική επέμβαση.

Παρά τα δεδομένα που παρουσιάζονται παραπάνω, παραμένει υπό αμφισβήτηση αν η νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από τοπική εκτομή είναι ισοδύναμη με μια ριζική επέμβαση (ολική εκτομή μεσοορθού) στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού σταδίου cT1-3N0. Περισσότερες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για σύγκριση των τριών επικρατέστερων προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση αυτής της ομάδας ασθενών: κλασική ολική εκτομή μεσοορθού χωρίς νεοεπικουρική θεραπεία, νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από TES, και νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από προσεκτική παρακολούθηση (για τους ασθενείς που παρουσίασαν πλήρη απόκριση στη νεοεπικουρική θεραπεία, το οποίο μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα).

Προς το παρόν, ασθενείς με στάδιο  $\geq T2N0$  ορθικού καρκίνου θα πρέπει να συνεχιστεί να καθοδηγούνται προς τη διενέργεια διακοιλιακής επέμβασης με ολική εκτομή του μεσοορθού για βέλτιστα ογκολογικά αποτελέσματα. Η τοπική εκτομή θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς που είναι αδύναμοι ή ακατάλληλοι για χειρουργική

επέμβαση κοιλίας ή στα πλαίσια κλινικής δοκιμής.

### **Αποτελέσματα σε σχέση με την εντερική λειτουργία**

Γενικά, ασθενείς που υποβάλλονται σε τοπική εκτομή έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής και λειτουργία εντέρου από αυτούς που υποβάλλονται σε διακοιλιακή μεσοορθική εκτομή.

### **Σύνοψη και συστάσεις**

- ▶ Η διορθική ενδοσκοπική χειρουργική (TES) προσφέρει διορθική πρόσβαση για την εκτομή καλοήθων, προκαρκινωματωδών ή πρώιμων καρκινωματωδών βλαβών στο μέσο και ανώτερο ορθό.
- ▶ Η TES είναι η ιδανική για την τοπική εκτομή βλαβών στο μέσο και ανώτερο ορθό μέχρι τα 15 εκ. από τον πρωκτό. Για βλάβες στο κατώτερο ορθό (5 εκ. από τον πρωκτό) θα πρέπει να αφαιρείται με την κλασική διορθική τεχνική διότι μπορούν να εμποδιστούν από την πλατφόρμα της TES.
- ▶ Για ασθενείς με κλινικό στάδιο T1N0 καρκίνου ορθού χωρίς υψηλού κινδύνου παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, η TES είναι αποδεκτή θεραπευτική μέθοδος, που συνδέεται με καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα σε σχέση με τη διακοιλιακή ριζική εκτομή (χαμηλή πρόσθια ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή με ολική εκτομή μεσοορθού).
- ▶ Επειδή τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά και αυτά της επιβίωσης χαμηλά μετά από τοπική εκτομή καρκίνου του ορθού T2N0 σε σύγκριση με τη διακοιλιακή εκτομή με ολική εκτομή του μεσοορθού, η διακοιλιακή χειρουργική επέμβαση με ολική εκτομή μεσοορθού αποτελεί την πρότυπη αντιμετώπιση. Η τοπική εκτομή θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς ακατάλληλους για χειρουργείο ή μέλη κλινικής μελέτης.
- ▶ Αν και η TEM συσχετίζεται με ακράτεια κοπράνων σε πρώιμες μελέτες, οι σύγχρονες έδειξαν διατήρηση και βελτιωμένα score εγκράτειας μετά από TEM ή TAMIS.

**Abstract**

Hristodoulou S. Transanal endoscopic surgery (TES) for rectal lesions. *Iatrika Analekta*, 2023; D23: 1.119-1.125

Surgical management of rectal lesions can be technically challenging. Transanal excision of benign or premalignant lesions using conventional retractors is limited by poor visualization of the mid to proximal rectum and a lack of exposure for enbloc excision of larger lesions. Although total mesorectal excision (TME) is the gold standard for treating locally advanced or node-positive rectal cancers, TME can be associated with technical difficulties due to anatomic constraints of the bony pelvis, postoperative morbidity due to injury to pelvic nerves or blood vessels, and poor postoperative bowel function. Thus, for patients with early rectal cancer, defined as lesions limited to the bowel wall with no disease extension beyond the submucosa (T1) and no evidence of lymph node metastasis (N0), local excision is a surgical option that exerts minimal impact on bowel function and negates colostomy in those who have low-lying diseases. Transanal endoscopic surgery (TES) offers transanal access to resecting benign, premalignant, or early malignant lesions in the mid- to proximal rectum. For benign or premalignant lesions, TES offers improved visualization, exposure, and access over transanal excision using conventional retractors. For early rectal cancers, TES may allow oncologic cure while maintaining postoperative bowel function. TES, however, does not address locoregional lymph nodes. Thus, only patients with low-risk tumors that are unlikely to harbor nodal metastasis should be treated with local excision alone. The indications, techniques, platforms, and outcomes of TES are discussed in this topic.

**Βιβλιογραφία**

1. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 575.
2. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6.199.
3. Smith LE, Ko ST, Saclarides T, et al. Transanal endoscopic microsurgery. Initial registry results. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S79.
4. Bochove-Overgaauw DM, Beerlage HP, Bosscha K, et al. Transanal endoscopic microsurgery for correction of rectourethral fistulae. *J Endourol* 2006; 20: 1.087.
5. Duek SD, Gilshtein H, Khoury W. Transanal endoscopic microsurgery: also for the treatment of retrorectal tumors. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2014; 23: 28.
6. Pigalarga R, Patel NM, Rezac C. Transanal endoscopic microsurgery-assisted rectal advancement flap is a viable option for iatrogenic rectourethral fistula repair: a case report. *Tech Coloproctol* 2011; 15: 209.
7. Serra-Aracil X, Mora-Lopez L, Alcantara-Moral M, et al. Atypical indications for transanal endoscopic microsurgery to avoid major surgery. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 157.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Rectal cancer. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf) (Accessed on May 31, 2016).
9. Arezzo A, Bianco F, Agresta F, et al. Practice parameters for early rectal cancer management: Italian Society of Colorectal Surgery (Società Italiana di Chirurgia Colo-Rettale; SICCR) guidelines. *Tech Coloproctol* 2015; 19: 587.
10. Morino M, Risio M, Bach S, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc* 2015; 29: 755.
11. Fields AC, Lu P, Hu F, et al. Lymph Node Positivity in T1/T2 Rectal Cancer: a Word of Caution in an Era of Increased Incidence and Changing Biology for Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg* 2021; 25: 1.029.
12. Maeda K, Koide Y, Katsuno H. When is local excision appropriate for early rectal cancer? *Surg Today* 2014; 44: 2000.
13. Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv22.
14. You YN, Hardiman KM, Bafford A, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2020; 63: 1.191.
15. Shaukat A, Kaltenbach T, Dominitz JA, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 159: 1.916.
16. Kinoshita T, Kanehira E, Omura K, et al. Transanal endoscopic microsurgery in the treatment of rectal carcinoid tumor. *Surg Endosc* 2007; 21: 970.
17. Chen WJ, Wu N, Zhou JL, et al. Full-thickness excision using transanal endoscopic microsurgery for treatment of rectal neuroendocrine

- tumors. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9.142.
18. Kumar AS, Sidani SM, Kolli K, et al. *Transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoids: the largest reported United States experience.* *Colorectal Dis* 2012; 14: 562.
  19. Christoforidis D, Cho HM, Dixon MR, et al. *Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer.* *Ann Surg* 2009; 249: 776.
  20. Moore JS, Cataldo PA, Osler T, Hyman NH. *Transanal endoscopic microsurgery is more effective than traditional transanal excision for resection of rectal masses.* *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1.026.
  21. Tsai BM, Finne CO, Nordenstam JF, et al. *Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations.* *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 16.
  22. Winde G, Nottberg H, Keller R, et al. *Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection.* *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 969.
  23. Kidane B, Chadi SA, Kanters S, et al. *Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis.* *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 122.
  24. Baatrup G, Breum B, Qvist N, et al. *Transanal endoscopic microsurgery in 143 consecutive patients with rectal adenocarcinoma: results from a Danish multicenter study.* *Colorectal Dis* 2009; 11: 270.
  25. Lezoche G, Guerrieri M, Baldarelli M, et al. *Transanal endoscopic microsurgery for 135 patients with small nonadvanced low rectal cancer (iT1-iT2, iN0): short- and long-term results.* *Surg Endosc* 2011; 25: 1.222.
  26. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, Felicciotti F. *Long-term results of patients with pT2 rectal cancer treated with radiotherapy and transanal endoscopic microsurgical excision.* *World J Surg* 2002; 26: 1.170.
  27. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, et al. *Transanal endoscopic versus total mesorectal laparoscopic resections of T2-NO low rectal cancers after neoadjuvant treatment: a prospective randomized trial with a 3-years minimum follow-up period.* *Surg Endosc* 2005; 19: 751.
  28. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, et al. *Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy.* *Br J Surg* 2012; 99: 1.211.
  29. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, et al. *A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial.* *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 384.
  30. Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, et al. *Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study).* *Br J Surg* 2015; 102: 853.
  31. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, et al. *Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study.* *JAMA Surg* 2019; 154: 47.
  32. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. *Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.* *Lancet* 2017; 390: 469.
  33. Hallam S, Messenger DE, Thomas MG. *A Systematic Review of Local Excision After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Are ypT0 Tumors the Limit?* *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 984.
  34. Pucciarelli S, Giandomenico F, De Paoli A, et al. *Bowel function and quality of life after local excision or total mesorectal excision following chemoradiotherapy for rectal cancer.* *Br J Surg* 2017; 104: 138.

# Διαπρωκτική ολική μεσοορθική εκτομή (taTME) έναντι διακοιλιακής TME για καρκίνο ορθού

Κωνσταντίνος Μαυραντώνης

Χειρουργός, Διευθυντής Στ' Χειρουργικής Κλινικής

kmavrantonis@hygeia.gr

Η ολική εκτομή του μεσοορθού, όπως περιεγράφηκε από τον Heald τη δεκαετία του 1980, αποτελεί σήμερα τον χρυσό κανόνα της χειρουργικής αντιμετώπισης του ορθικού καρκίνου. Η διενέργεια της επέμβασης με τεχνικές ήσσονος προσπέλασης (MIS), δηλαδή είτε λαπαροσκοπικά είτε ρομποτικά, είναι εφικτή, προσφέροντας σημαντικά βραχυπρόθεσμα πλεονεκτήματα (λιγότερη απώλεια αίματος, μικρότερη ανάγκη αναλγητικών, ταχύτερη επάνοδο στην εργασία, καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα). Η πρόσφατη, όμως, δημοσίευση δύο προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών προκάλεσε ανησυχίες σχετικά με την ογκολογική επάρκεια της λαπαροσκοπικής TME σε σχέση με την ανοιχτή, αν και τα ποσοστά τοπικής υποτροπής και επιβίωσης στην τριετία δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή. Οι μελέτες αυτές έδειξαν, όμως, ότι η εκτέλεση της λαπαροσκοπικής TME πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένους και καλά εκπαιδευμένους χειρουργούς παχέος εντέρου.

Η ρομποτική προσέγγιση, από την άλλη πλευρά, δεν είχε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη λαπαροσκοπική, παρά τη βελτιωμένη όραση και την ευελιξία κινήσεων που προσφέρει στην πύελο.

Αυτό, λοιπόν, είναι το πλαίσιο μέσα στο οποίο γεννήθηκε μια νέα χειρουργική προσέγγιση στον καρκίνο του ορθού, η διαπρωκτική εκτομή (taTME). Ο ίδιος ο Heald δήλωσε ότι πρόκειται για τη λύση σε ένα παλιό πρόβλημα και το πρόβλημα είναι η επίτευξη μιας άρτιας ογκολογικά TME στις περιπτώσεις ευμεγεθών νεοπλασμάτων του άνω τριτημορίου του ορθού, ειδικά σε μία στενή, ακτινοβολημένη ανδρική πύελο και ακόμη χειρότερα σε περιπτώσεις αυξημένου δείκτη μάζας/σώματος, με οποιαδήποτε διακοιλιακή προσέγγιση.

Η νέα αυτή μέθοδος συνίσταται στην εκτέλεση της μεσοορθικής εκτομής από κάτω προς τα πάνω, ξεκινώντας διαπρωκτικά και συμπληρώνεται διακοιλιακά με τη λαπαροσκοπική κινητοποίηση του αριστερού κόλου.

Η θέση και ο ρόλος της στη χειρουργική προσέγγιση του ορθικού καρκίνου εξαρτάται από τις επιδόσεις της

στους ακόλουθους τομείς:

## 1. Ποσοστά μετατροπής σε διακοιλιακή

Η μετατροπή μιας λαπαροσκοπικής ή ρομποτικής επέμβασης σε ανοιχτή, ειδικά όταν είναι επακόλουθη κάποιου διεγχειρητικού συμβάματος, είναι γνωστό ότι αυξάνει τη διεγχειρητική νοσηρότητα, ακυρώνει τα οφέλη των τεχνικών ήσσονος προσπέλασης και σχετίζεται με χειρότερα μακροχρόνια ογκολογικά αποτελέσματα. Τα ποσοστά μετατροπής που δημοσιεύτηκαν από το διεθνές αρχείο καταγραφής της taTME για τα πρώτα 720 και 1.594 περιστατικά ήταν 6% και 4% αντίστοιχα. Σε όλες τις μελέτες που συνέκριναν τη λαπαροσκοπική με την ανοιχτή TME τα ποσοστά μετατροπής ήταν 9%-16%. Στην περίπτωση της ρομποτικής TME ήταν 8,1%. Μόνο σε μία μελέτη από τη Νότιο Κορέα ήταν 1,8% και θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει τον διαφορετικό σωματότυπο των ασθενών αυτών.

## 2. Ποιότητα χειρουργικού παρασκευάσματος

Το χειρουργικό παρασκεύασμα της TME οφείλει να έχει άνω όριο εκτομής τουλάχιστον 1 εκ. (DRM), κυκλοτερές όριο εκτομής 1 χιλ. (CRM) και να χαρακτηρίζεται από τον παθολογοανατόμο τέλειο ή σχεδόν τέλειο αναλόγως των ελλειμμάτων που φέρει. Αποτελεί τον κύριο προγνωστικό παράγοντα τοπικής υποτροπής και επιβίωσης του ασθενούς. Η μεγαλύτερη δημοσιευμένη σειρά περιστατικών μέχρι σήμερα επεμβάσεων taTME, αναφέρει θετικό CRM 4%, θετικό DRM 1%, τέλειο παρασκεύασμα 80,9% και σχεδόν τέλειο 10,3%. Οι μελέτες που εγείραν ανησυχίες για τη λαπαροσκοπική TME παρουσίασαν ποσοστά άρτιου παρασκευάσματος λαπαροσκοπικής και ανοιχτής TME 82% και 87%-89% αντίστοιχα. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση διαπιστώθηκαν ανώτερα άνω όρια εκτομής, ανώτερα ποιοτικά παρασκευάσματα και παρόμοια ποσοστά θετικού κυκλοτερούς ορίου εκτομής.

## 3. Ογκολογικά αποτελέσματα

Η ανακοίνωση το 2019 από τη Νορβηγία ότι διακόπτε-

ται η εφαρμογή της taTME λόγω αυξημένου ποσοστού τοπικής υποτροπής (11,6% έναντι 2,4% με την ανοικτή TME) ακολουθήθηκε από παρόμοια ανακοίνωση από την Ολλανδία με ποσοστό της τάξης του 10%. Η τοπική υποτροπή είχε μάλιστα πολυεστιακό χαρακτήρα στην πύελο και προκάλεσε ιδιαίτερη ανησυχία στην παγκόσμια χειρουργική κοινότητα. Με προσεκτική ανάγνωση, όμως, των λεπτομερειών των ανακοινώσεων αυτών διαπιστώθηκε ότι στη μεν Ολλανδία οι υποτροπές αφορούσαν τα 10 πρώτα περιστατικά και στη συνέχεια σε σύνολο 266 ασθενών έπεσε το ποσοστό τοπικής υποτροπής στο 5,6%, ενώ στη Νορβηγία, 4 από τα 7 νοσοκομεία συνεισέφεραν στη μελέτη 152 περιστατικά σε 4 έτη και μόνο το 20% των ασθενών υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ΧΑΘ. Ο αριθμός των 10 περιστατικών τον χρόνο για ένα νοσοκομείο τη στιγμή που η καμπύλη εκμάθησης της taTME απαιτεί 40-50 περιστατικά δείχνει ελλιπή εκπαίδευση των χειρουργών, ενώ η πολυεστιακή τοπική υποτροπή αποδόθηκε σε τεχνικά λάθη στην τοποθέτηση της περίπαρης διαπρωκτικά και την έκπλυση του πεδίου κατά την έναρξη της επέμβασης. Πάμπολλες βιβλιογραφικές αναφορές δείχνουν ποσοστά τοπικής υποτροπής 2%-6,2% ακόμη και σε περιπτώσεις νεοπλασμάτων T4 κοντά στην ορθοπρωκτική συμβολή, τη στιγμή που σε πολλές μελέτες αναφοράς αυτά τα περιστατικά έχουν αποκλειστεί.

#### 4. Ποιότητα ζωής των ασθενών

Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν τεκμαίρεται υπεροχή της taTME όσον αφορά στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρατηρήθηκαν, μάλιστα, κάποιες άγνωστες μέχρι τώρα διεγχειρητικές επιπλοκές όπως η κάκωση της ουρήθρας (34 περιπτώσεις σε 7 έτη, οι 20 στα πρώτα 8

περιστατικά) και η εμβολή CO<sub>2</sub>.

Η taTME εμφανίστηκε σαν μια χειρουργική επιλογή στις περιπτώσεις ορθικών νεοπλασμάτων που λόγω της θέσης τους, του μεγέθους τους και των σωματικών χαρακτηριστικών των ασθενών κάνουν προβληματική οποιαδήποτε διακοιλιακή ολική μεσοορθική εκτομή, με αποτέλεσμα να διακυβεύεται το ογκολογικό αποτέλεσμα. Δεν αποσκοπεί να αντικαταστήσει τη διακοιλιακή TME, αλλά να συμπληρώσει και να αποτελέσει ακόμη ένα όπλο στη χειρουργική φαρέτρα για την αντιμετώπιση αυτών των όγκων, που αποτελούν χειρουργική πρόκληση.

Η χειρουργική παρασκευή στο σωστό πλάνο από κάτω προς τα πάνω είναι ιδιαίτερα απαιτητική και άγνωστη από ανατομικής άποψης για τους χειρουργούς. Αυτή είναι άλλωστε η αιτία των επιπλοκών που παρουσιάστηκαν στα αρχικά στάδια της εκτέλεσης της μεθόδου. Απαιτείται σωστή εκπαίδευση στο πλαίσιο ενός δομημένου προγράμματος εκπαίδευσης, που αποτελείται από προσωπική βιβλιογραφική ενημέρωση και παρακολούθηση επεμβάσεων, παρακολούθηση σεμιναρίων, εκπαίδευση σε πτωματικά πρότυπα (τουλάχιστον ένα άρρεν), εκτέλεση των πρώτων επεμβάσεων με επίβλεψη (Proctoring) και δημοσίευση των χειρουργικών αποτελεσμάτων. Η εκτέλεση της επέμβασης αυτής απαιτεί συγκερασμό των γνώσεων εκτέλεσης TME, λαπαροσκοπικής TME και διαπρωκτικών επεμβάσεων (TES και ISR) από χειρουργούς με εξειδίκευση στη χειρουργική του παχέος εντέρου και πρωκτού. Τα άφθονα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ενθαρρυντικά, αλλά, ενώ αναμένονται αποδείξεις υψηλής ποιότητας για την ασφάλειά της (προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες), είναι επιβεβλημένη η επαγρύπνηση για την αλόγιστη και χωρίς την κατάλληλη εκπαίδευση εφαρμογή της.

## Abstract

Mavrantonis C. Transanal TME (taTME) vs transabdominal TME in rectal cancer surgery. *Iatrika Analekta*, 2023; D23: 1.126-1.129

Total mesorectal excision (TME) is the gold standard regarding the surgical approach of rectal cancer. The first minimal invasive approach (MIS) which was implemented in rectal cancer surgery was laparoscopy. The short-term benefits of laparoscopy are well documented and the oncological long-term results were comparable with open TME. In 2019 two RCTs failed to show the noninferiority of laparoscopy regarding a composite endpoint (Quality of the specimen, CRM positivity and DRM), and although the three-year local recurrence and overall survival difference were not statistically significant, laparoscopy had to be adopted only by expert colorectal surgeons. Robotic TME was considered the next possible alternative to laparoscopic TME, but again, evidence from the ROLARR RCT showed that it cannot be considered superior in oncological terms. The problem with any transabdominal approach is the surgically challenging patients. In other words, the tumors found in obese, male patients with a narrow, irradiated pelvis with bulky, low to mid rectal cancer. Transanal TME (taTME) was proposed as an alternative, trying to deal with these patients. It's a hybrid approach with the same transabdominal part as any other method but with a TME done transanally in a down to up manner. There are data showing that taTME has a role to play in rectal cancer surgery and while high quality evidence is awaited (COLORIII), concerns about its safe implementation and proper surgeons training arouse.

## Βιβλιογραφία

1. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. *The mesorectum in rectal cancer surgery- the clue to pelvic recurrence?* Br. J. Surg. 1982; 69: 613-616.
2. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ. *Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer G. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands.* Br. J. Surg. 2002; 89: 1.142-1.149.
3. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. *Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial.* Lancet (London, England) 2005; 365: 1.718-1.726.
4. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. *Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group.* J Clin Oncol 2007; 25: 3.061-3.608.
5. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. *Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncol 2013; 14: 210-218.
6. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. *A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer.* N Engl J Med 2015; 372: 1.324-1.332.
7. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. *Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial.* Lancet Oncol 2014; 15: 767-774.
8. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. *Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage ii or iii rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial.* JAMA 2015; 314: 1.346-1.355.
9. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. *Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial.* JAMA 2015; 314: 1.356-1.363.
10. You YN, et al. *The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer.* Dis Colon Rectum 2020; 63: 1.191-1.222.
11. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. *Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: the ROLARR randomized clinical trial.* JAMA. 2017; 318: 1.569-1.580.
12. Heald RJ. *A new solution to some old problems: transanal TME.* Tech. Coloproctol. 2013; 17: 257-258.
13. Sylla P, Rattner DW, Delgado S, et al. *NOTES transanal rectal cancer resection using transanal endoscopic microsurgery and laparoscopic assistance.* Surg. Endosc. 2010; 24: 1.205-1.210.
14. Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. *Transanal total mesorectal excision: international registry results of the first 720 cases.* Ann. Surg. 2017; 266: 111-117.
15. Penna M, Hompes R, Arnold S, et al. *Incidence and risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by transanal total mesorectal excision: results from the international TaTME registry.* Ann. Surg. 2019; 269: 700-711.
16. Roodbeen SX, Penna M, van Diere S, et al. *On behalf of the International TaTME Registry Collaborative. Local recurrence and disease-free survival after transanal total mesorectal excision: results from the International TaTME Registry.* J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2021; 17.

17. Vignali A, Elmore U, Milone M, et al. *Transanal total mesorectal excision (TaTME): current status and future perspectives*. *Updates Surg*. 2019; 71: 29-37.
18. Koedam TWA, Veltcamp Helbach M, van de Ven PM, et al. *Transanal total mesorectal excision for rectal cancer: evaluation of the learning curve*. *Tech. Coloproctol*. 2018; 22: 279-287.
19. Lee L, Kelly J, Nassif GJ, et al. *Defining the learning curve for transanal total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma*. *Surg. Endosc*. 2020; 34: 1.534-1.542.
20. Persiani R, A Agnes, Belia F, et al. *The learning curve of TaTME for mid-low rectal cancer: a comprehensive analysis from a five-year institutional experience*. *Surg. Endosc*. 2020.
21. Sylla P, Knol JJ, D'Andrea AP, et al. *International taTME urethral injury collaborative. Urethral injury and other urologic injuries during transanal total mesorectal excision: an international collaborative study*. *Ann. Surg*. 2019.
22. McLemore EC, Lavi P, Attaluri V. *Learning transanal total mesorectal excision*. *Clin. Colon Rectal Surg*. 2020; 33: 168-172.
23. Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, et al. *COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer*. *Surg. Endosc*. 2016; 30: 3.210-3.215.
24. Lelong B, de Chaisemartin C, Meillat H, et al. *French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR), A multicentre randomised controlled trial to evaluate the efficacy, morbidity and functional outcome of endoscopic transanal proctectomy versus laparoscopic proctectomy for low-lying rectal cancer (ETAP- GRECCAR 11 TRIAL): rationale and design*. *BMC Cancer* 2017; 17: 253.



## Ρομποτική Χαμηλή Πρόσθια Εκτομή: πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα έναντι της λαπαροσκοπικής

Περικλής - Ιωσήφ Χρυσοχέρης  
Χειρουργός, Διευθυντής Α' Χειρουργικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ  
pchrysoheris@gmail.com

Αντωνία Μαθιουλάκη  
Χειρουργός, Συνεργάτις Α' Χειρουργικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ  
andamathioulaki@yahoo.gr

Οι αρχές της χειρουργικής του ορθού παραμένουν οι ίδιες από το 1982, οπότε περιγράφηκε από τον Heald η Ολική Εκτομή του Μεσοορθού (TME), δηλαδή η παρασκευή του ανάγγειου πλάνου (holy plane) που περιβάλλει το μεσοορθό, με διατήρηση της μεσοορθικής μεμβράνης και των πυελικών νεύρων. Πέρα από τη διατήρηση αυτού του πλάνου κατά τη διενέργεια της εκτομής, τα υπόλοιπα ζητούμενα για μια πλήρη και ικανοποιητική ογκολογική επέμβαση είναι τα επαρκή άπω και κυκλοτερή όρια εκτομής και ο ελάχιστος αριθμός λεμφαδένων στο παρασκευάσμα. Η TME περιγράφηκε αρχικά ως μια ανοιχτή επέμβαση.

Όμως, από τις αρχές του 2000 οι επεμβάσεις αυτές άρχισαν να διενεργούνται και λαπαροσκοπικά. Πολυκεντρικές μελέτες όπως η COLOR II και η COREAN ανέδειξαν ότι η επέμβαση μπορεί να διενεργηθεί με τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής τεχνικής για τον ασθενή, ενώ τα ογκολογικά αποτελέσματα δεν υστερούν. Πάραυτα, μεταγενέστερες μελέτες (ALaCaRT study, ACOSOG Z6051 study) έθεσαν ερωτηματικά σε ό,τι αφορά την ογκολογική επάρκεια της λαπαροσκοπικής μεθόδου συγκριτικά με την ανοιχτή.

Η ρομποτική χαμηλή πρόσθια εκτομή θα μπορούσε να υπερκεράσει μερικούς από τους τεχνικούς περιορισμούς της λαπαροσκοπικής προσπέλασης, ιδιαίτερα σε όγκους του κατώτερου ορθού και σε παχύσαρκους άνδρες ασθενείς. Η ρομποτική χαμηλή πρόσθια εκτομή πραγματοποιείται για περισσότερα από 18 χρόνια σε εξειδικευμένα κέντρα σε όλο τον κόσμο. Έχει αποδειχθεί ότι είναι μια ασφαλής και εφικτή μέθοδος χειρουργικής θεραπείας, σε σύγκριση με τη συμβατική λαπαροσκόπηση, σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού. Αν και εξακολουθούμε να μην έχουμε ισχυρά στοιχεία level I που να δείχνουν τα οφέλη της ρομποτικής προσέγγισης, υπάρχουν μελέτες μεμονωμένων κέντρων που έχουν αρχίσει να δείχνουν οφέλη σχετικά με το ποσοστό μετατροπής σε ανοιχτή επέμβαση,

τα όρια CRM, την απώλεια αίματος, τη διάρκεια νοσηλείας και την πλάγια παρασκευή και αφαίρεση των πυελικών λεμφαδένων.

### Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

Οι περισσότερες μελέτες και μετα-αναλύσεις δεν αναδεικνύουν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα ογκολογικά αποτελέσματα (ολοκλήρωση TME, άπω εγχειρητικά όρια, αριθμό λεμφαδένων και συνολική επιβίωση) ανάμεσα στη ρομποτική και τη λαπαροσκοπική χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού. Πάραυτα, φαίνεται ότι το θετικό περιφερικό όριο εκτομής (CRM) είναι σημαντικά χαμηλότερο στη ρομποτική προσέγγιση.

Στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα φαίνεται να παρουσιάζει η ρομποτική μέθοδος έναντι της λαπαροσκοπικής σχετικά με την ανάγκη μετατροπής σε ανοιχτή επέμβαση, τη διεγχειρητική απώλεια αίματος, και την ουρολογική και σεξουαλική λειτουργικότητα των ασθενών μετεγχειρητικά, ενώ δεν αναδεικνύονται διαφορές σε ό,τι αφορά το ποσοστό λοιπών διεγχειρητικών επιπλοκών.

Αναφορικά με τη μετεγχειρητική πορεία και επιπλοκές των ασθενών, μελέτες υποστηρίζουν ότι συνολικά οι επιπλοκές είναι σημαντικά λιγότερες μετά από ρομποτική χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού σε σύγκριση με την λαπαροσκοπική, ειδικά όσον αφορά μεγάλες επιπλοκές και ανάγκη για επανεπέμβαση καθώς και ότι η διάρκεια νοσηλείας μειώνεται. Δεν αναδεικνύονται ωστόσο διαφορές σχετικά με τα ποσοστά αναστομωτικών διαφυγών, λοιμώξεων των τραυμάτων και επανέναρξης της εντερικής λειτουργίας ανάμεσα στις δύο τεχνικές.

Αρκετές μελέτες, συγκρίνοντας τη ρομποτική με τη λαπαροσκοπική μέθοδο αντιμετώπισης του κολοορθικού καρκίνου, αναφέρουν αυξημένο χειρουργικό χρόνο ρομποτικά, ενώ άλλες καταλήγουν σε παρόμοιους χειρουργικούς χρόνους ανάμεσα στις δύο επεμβάσεις. Ακόμη

ένας παράγοντας που μελετάται είναι το κόστος των δύο επεμβάσεων, το οποίο φαίνεται να είναι σημαντικά χαμηλότερο στις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, χωρίς ωστόσο να λαμβάνεται υπόψη η μειωμένη διάρκεια νοσηλείας και το μικρότερο ποσοστό επιπλοκών.

### Συμπεράσματα

Η ρομποτική χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθού είναι μια ογκολογικά ασφαλής και επιτεύξιμη τεχνική, η οποία προσφέρει τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής χειρουργικής για τον ασθενή, ξεπερνώντας κάποιους σ-

μαντικούς περιορισμούς της. Η ευελιξία και τα τεχνικά χαρακτηριστικά των ρομποτικών συστημάτων, καθώς και η σταδιακή χρήση τους από ολοένα αυξανόμενο αριθμό εξειδικευμένων χειρουργών, φαίνεται να σχετίζεται με αρκετά πλεονεκτήματα έναντι της λαπαροσκοπικής και -ακόμη περισσότερο- της ανοιχτής χειρουργικής. Η διενέργεια περισσότερων πολυκεντρικών και προοπτικών μελετών, καθώς και η ανάπτυξη και κλινική χρήση περισσότερων ρομποτικών συστημάτων, πιθανόν να αποτελέσουν αρωγό στην εξέλιξη και εδραίωση της ρομποτικής χειρουργικής στο άμεσο μέλλον.

### Abstract

**Chrysoheris PI. Robotic Low Anterior resection: Pros & Cons in comparison with the Laparoscopic approach. Iatrika Analekta, 2023; D23: 1.130-1.132**

The principles of rectal cancer surgery have remained the same, since Heald standardized the approach by performing a Total Mesorectal Excision (TME) with sharp dissection in the avascular "holy" plane surrounding the mesorectum, with preservation of the mesorectal membrane and the pelvic nerves. Distal and circumferential margins negativity and the minimum number of lymph nodes harvested (12-15) are also main components of the oncologically proper Low Anterior Resection (LOA). This procedure was initially described as an open procedure. Later, especially after the COLOR II and COREAN trials, the Laparoscopic LOA showed that it can be performed with the benefits of minimally invasive surgery, without compromising the oncologic principles. However, the ALaCaRT and ACOSOG Z6051 studies who came later raised concerns about the oncologic results of the laparoscopic LOA, compared with the open technique. A robot-assisted approach could potentially overcome some of the limitations of laparoscopic rectal surgery, especially in low rectal tumors and obese, male patients (narrow pelvis). Robotic low anterior resection is being performed for more than 18 years in specialized centers around the world. It has been proven to be a safe and feasible surgical treatment modality, compared with conventional laparoscopy, in patients with rectal cancer. Although we still lack robust level I evidence, showing the benefits of the robotic approach, there are single center studies that have started to show benefits regarding the percentage of conversion to open, CRM margin, blood loss, total length of stay and lateral pelvic lymph node dissection.

### Βιβλιογραφία

1. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. *Mesorectal excision for rectal cancer*. *Lancet (London, England)* 1993; 341: 457-460. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90207-w](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90207-w)
2. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. *Colorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group (2013). Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology* 2013; 14: 210-218.
3. Jeong SY, Park JW, Nam BH., et al. *Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial*. *The Lancet Oncology* 2014; 15: 767-774. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70205-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70205-0).
4. Jayne D, et al. *Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial*. *JAMA* 2018; 318: 1.569. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7219>.
5. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW., et al. *ALaCaRT Investigators. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial*. *JAMA* 2015; 314: 1.356-1.363. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12009>.
6. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, et al. *Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open*

- Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. Annals of surgery* 2019; 269: 589-595. <https://doi.org/10.1097/SLA.000000000000300>.
7. Lam J, Tam MS, Retting RL, et al. *Robotic Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer: A Comprehensive Review of Oncological Outcomes. The Permanente journal*, 2021; 25: 21.050. <https://doi.org/10.7812/TPP/21.050>.
  8. Liu G, Zhang S, Zhang Y, et al. *Robotic Surgery in Rectal Cancer: Potential, Challenges, and Opportunities. Current treatment options in oncology*, 2022; 23: 961-979. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00984-y>.
  9. Khajeh E, Aminizadeh E, Dooghaie Moghadam A, et al. *Outcomes of Robot-Assisted Surgery in Rectal Cancer Compared with Open and Laparoscopic Surgery. Cancers* 2023; 15: 839. <https://doi.org/10.3390/cancers15030839>.
  10. Liu G, Zhang S, Zhang Y, et al. *Robotic Surgery in Rectal Cancer: Potential, Challenges, and Opportunities. Current treatment options in oncology* 2022; 23: 961-979. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-00984-y>.
  11. Holmer C, Kreis ME. *Systematic review of robotic low anterior resection for rectal cancer. Surgical endoscopy* 2018; 32: 569-581. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5978-y>.

# Καρκίνος του ορθού και σύνδρομο χαμηλής πρόσθιας εκτομής

**Αλέξανδρος Ιαγμούρ**

Χειρουργός, Διευθυντής Δ' Χειρουργικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ  
a.iagmour@hygeia.gr

**Αθανάσιος Σκορδάς**

Χειρουργός, Συνεργάτης Δ' Χειρουργικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ  
a.skordas.surg@gmail.com

Ο κολο-ορθικός καρκίνος είναι η δεύτερη συχνότερη κακοήθεια στην Ευρώπη μετά τον καρκίνο του μαστού και η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από κακοήθεια μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Ο καρκίνος του ορθού αντιπροσωπεύει το 35% των περιπτώσεων κολο-ορθικού καρκίνου με επίπτωση 15-25 περιπτώσεις και 4-10 θανάτους ανά 100.000 κατοίκους και ανά έτος.

Η κλινική εικόνα του καρκίνου του ορθού περιλαμβάνει απώλεια αίματος από το ορθό, εναλλαγή δυσκοιλιότητας και διαρροιών, τεινεσμό, κωλικοειδές κοιλιακό άλγος, κατάρτηση των κοπράνων, αίσθημα ατελούς κένωσης μετά την αφόδευση και διάφορα άτυπα συμπτώματα όπως κακουχία και απώλεια βάρους.

Δακτυλική εξέταση του ορθού, ενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών οδηγούν στη διάγνωση. Για την ακριβή εντόπιση, το μέγεθος, την εκτίμηση της τοπικής έκτασης του όγκου και της πιθανής λεμφαδενικής διασποράς διενεργούνται Μαγνητική Τομογραφία με Πρωτόκολλο Ορθού και Διορθικό Ενδοσκοπικό Υπερηχογράφημα.

Η άκαμπτη ορθοσκόπηση μετρά την απόσταση του απώτερου ορίου της βλάβης από το πρωκτικό χείλος (anal verge) και ταξινομεί τους όγκους του ορθού σε:

1. Υψηλούς: Άνω τριτημορίου του ορθού, απόσταση 10-15 εκατοστών από το πρωκτικό χείλος.
2. Μέσους: Μέσου τριτημορίου του ορθού, απόσταση 5-10 εκατοστών από το πρωκτικό χείλος.
3. Χαμηλούς: Άνω τριτημορίου του ορθού, απόσταση μικρότερη των 5 εκατοστών από το πρωκτικό χείλος.

Παλαιότερα, η Κοιλιοπερινεϊκή Εκτομή του Ορθού (ΚΠΕ) αποτελούσε τη χειρουργική θεραπεία εκλογής για τον καρκίνο του ορθού. Από τη δεκαετία του 1980 η βαθύτερη κατανόηση της νόσου, η εξέλιξη των απεικονιστικών τεχνικών, η καθιέρωση της ολικής εκτομής του μεσο-ορθού (TME) και η νέο-επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία επέτρεψαν την εξέλιξη τεχνικών διατήρησης του σφιγκτήρα. Στόχος αυτών των τεχνικών είναι

η θεραπευτική εκτομή του όγκου (Ro εκτομή) με διατήρηση της σφιγκτηριακής, σεξουαλικής και ουρολογικής λειτουργίας και ταυτόχρονα τη μείωση (έως και την εκμείωση) των ποσοστών τοπικής υποτροπής, νοσηρότητας και θνητότητας.

Η ογκολογικά ορθή εκτομή του ορθού περιλαμβάνει: α) την ολική εκτομή του μεσο-ορθού (Total Mesorectal Excision-TME), χειρουργική διαχωρισμού της σπλαχνικής περιτονίας -mesorectum- από την τοιχωματική περιτονία -Waldayer's plan/ Denonvilliers fascia, β) την «υψηλή απολίνωση» (high ligation) της Κάτω Μεσεντερίου Αρτηρίας (λεπτομερής παρασκευή και απολίνωση της ΚΜΑ ένα εκατοστό από την έκφυσή της από την αορτή για την αποφυγή βλάβης των κάτω υπογαστρικών νεύρων) και γ) την πλήρη κινητοποίηση του αριστερού κόλου και της σπληνικής καμψής για την επίτευξη αναστόμωσης χωρίς τάση.

Η πληθώρα των θεραπευτικών επιλογών περιλαμβάνει την Προσθία Εκτομή του Ορθού (High Anterior Resection - HARR), τη Χαμηλή Προσθία Εκτομή του Ορθού (Low Anterior Resection - LAR), την πολύ Χαμηλή Προσθία Εκτομή του Ορθού (ultra - LAR), τη Διασφιγκτηριακή Χαμηλή Προσθία Εκτομή του Ορθού (intersphincteric - LAR), την Κοιλιοπερινεϊκή Εκτομή (APR) και τις τροποποιήσεις της, καθώς επίσης και τις τεχνικές Τοπικής Εκτομής (Διορθική Εκτομή, Διαπρωκτική Ενδοσκοπική Μικροχειρουργική - TEM).

Όγκοι του άνω τριτημορίου του ορθού πρέπει να αντιμετωπίζονται με Προσθία Εκτομή, μερική ή ολική εκτομή του μεσο-ορθού και περιφερικό όριο εκτομής τουλάχιστον 5 εκατοστών. Σε όγκους μέσου τριτημορίου του ορθού συνιστάται Χαμηλή Προσθία Εκτομή και ολική εκτομή του μεσο-ορθού με περιφερικό όριο τουλάχιστον 1 εκατοστού. Ασθενείς με όγκους κατώτερου τριτημορίου του ορθού θα πρέπει να υποβάλλονται σε διασφιγκτηριακή ΧΠΕ με ολική εκτομή του μεσο-ορθού. Πλέον η Κοιλιοπερινεϊκή Εκτομή διενεργείται μόνο όταν απαιτείται η

συναφαίρεση του έξω σφιγκτήρα για την εξασφάλιση περιφερικού ορίου 1 εκατοστού.

Η διαταραγμένη εντερική λειτουργία μετά από εκτομή του ορθού, η οποία προκαλεί έκπτωση της ποιότητας ζωής, αποτελεί έναν υπεραπλουστευμένο ορισμό του Συνδρόμου μετά από Χαμηλή Πρόσθια Εκτομή (Low Anterior Resection Syndrome-LARS). Παρά την έλλειψη ενός κοινά αποδεκτού ορισμού, το σύνδρομο περιλαμβάνει μια ευρεία γκάμα συμπτωμάτων όπως ακράτεια (αερίων, υδαρών και στερεών κοπράνων), αυξημένη συχνότητα κενώσεων, έπειξη για αφόδευση (αδυναμία αναβολής κένωσης για 15 λεπτά), τεινεσμό, κατάτμηση κοπράνων (πολλαπλές, συχνές, μικρές κενώσεις).

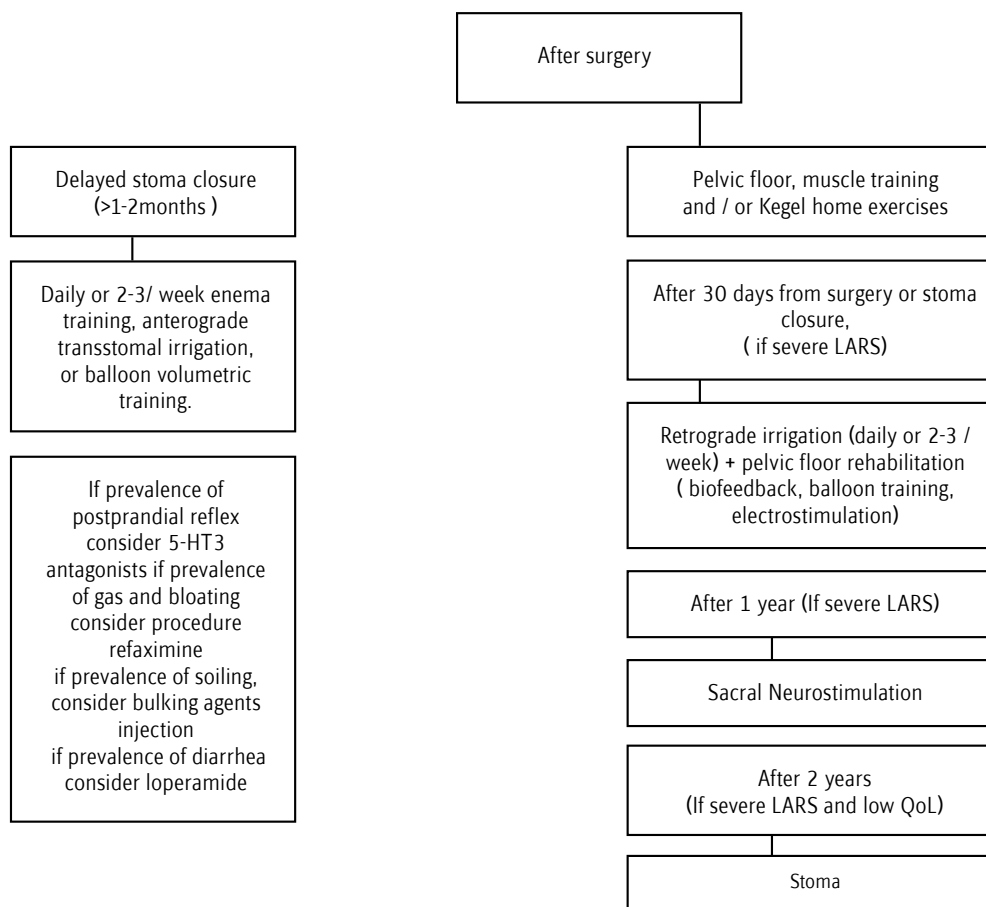
Η ακράτεια, δηλαδή η ακούσια αποβολή υδαρούς ή στερεού εντερικού περιεχομένου (liquid/solid stool

incontinence), η ακούσια αποβολή αερίων και η νυκτερινή ακράτεια είναι τα συχνότερα συμπτώματα του συνδρόμου LARS. Επιπλέον, συμπεριλαμβάνεται σε αυτό το σύμπτωμα η διαβροχή (soiling - ακράτεια μικρής ποσότητας υδαρών κοπράνων) και η αδυναμία των ασθενών να διαχωρίσουν την αποβολή αερίων ή και κοπράνων (gas/stool discrimination). Η έπειξη προς αφόδευση (urgency), η επιτακτική ανάγκη για αφόδευση και η αδυναμία αναβολής της κένωσης για 15 λεπτά αναφέρεται αρκετά συχνά από τον ασθενή με LARS.

Οι αλλαγές στον τρόπο αφόδευσης (evacuatory dysfunction) περιλαμβάνουν κατάτμηση των κοπράνων με πολλαπλές μικρού όγκου κενώσεις σε μικρό χρονικό διάστημα και αίσθημα ορθικής πληρότητας. Η ατελής κένωση, που απαιτεί πολλαπλές επισκέψεις στην τουαλέτα

Πίνακας 1

Low anterior resection syndrome: A treatment algorithm



σε μικρό χρονικό διάστημα (clustering), διαχωρίζεται ως σύμπτωμα από την ύπαρξη μίας ή περισσότερων κένωσεων σε διάστημα μίας ώρας από την τελευταία κένωση (fragmentation). Συχνά, λοιπόν, οι ασθενείς αναφέρουν αίσθημα ατελούς κένωσης (υπολειπόμενο περιεχόμενο μετά την κένωση), τεινεσμό, αυξημένη διάρκεια και έντονη προσπάθεια κένωσης.

Τα προαναφερθέντα συμπτώματα οδηγούν σε τροποποίηση του τρόπου ζωής, περιορισμό δραστηριοτήτων, κοινωνική απόσυρση, διαιτητικές αλλαγές/περιορισμούς και κατά συνέπεια σε έκπτωση της ποιότητας ζωής. Το χρονικό σημείο διάγνωσης του συνδρόμου δεν είναι ξεκάθαρο, με τους περισσότερους συγγραφείς να επιλέγουν το πρώτο έτος μετεγχειρητικά.

Πιθανοί παράγοντες που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου είναι η απώλεια του ορθικού reservoir, η κάκωση του σφιγκτηριακού μηχανισμού, η χειρουργική τεχνική κατά την παρασκευή του ορθού, η αναστομωτική τεχνική (τελικό-τελική αναστόμωση, πλαγιο-τελική αναστόμωση, σχηματισμός νεολυκήθου λ.χ. j-pouch), η αιδοϊκή νευροπάθεια, οι αλλαγές στην κινητικότητα του παχέος εντέρου και του ορθού και τέλος η νεο-επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία.

Πιο συγκεκριμένα, ακράτεια προκαλείται είτε λόγω κάκωσης του έσω σφιγκτήρα εξαιτίας λανθασμένου χειρισμού του κυκλικού αναστομωτήρα είτε λόγω διαταραχής της νεύρωσής του, που μπορεί να επισυμβεί κατά την κινητοποίηση του ορθού. Αντίθετα, έπειξη προς αφόδευση προκαλείται λόγω διαταραχής νεύρωσης ή και κάκωσης του έξω σφιγκτήρα. Επίσης, η εκτομή του ορθού και η δημιουργία κολο-ορθικής ή κολο-πρωκτικής αναστόμωσης έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια του ορθικού reservoir. Το «νεο-ορθό» που προκύπτει από την τελικό-τελική αναστόμωση, δεν μπορεί να λειτουργήσει ως reservoir και κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί τύποι αναστόμωσης (πλαγιο-τελική, νεο-λήκυθος τύπου J-pouch, εγκάρσια κολοπλαστική). Ο μηχανισμός της εγκράτειας και ο χρόνος διάβασης του εντέρου επηρεάζονται τόσο από την αντικατάσταση του ευένδοτου ορθού από το λιγότερο ευένδοτο κατιόν, όσο και από τη βλάβη των ενδοτοιχωματικών νευρικών πλεγμάτων που είναι υπεύθυνες για την προώθηση των κοπράνων.

Σε αντίθεση με την ακράτεια, οι διαταραχές της κένωσης και η αιτιολογία τους δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Η δυσενέργεια του πευλικού εδάφους (η αδυναμία χάλα-

σης ή η παράδοξη σύσπαση του έσω σφιγκτήρα και του ηβο-ορθικού μυός κατά την προσπάθεια κένωσης) και η απώλεια του ορθο-πρωκτικού αντανακλαστικού (απώλεια RAIR, Recto-Anal Inhibitory Reflex) βρίσκονται σε φάση μετα-αναλύσεων για μια πιο ολοκληρωμένη διερεύνηση του συνδρόμου.

Οι ομάδες μελέτης UK LARS Study Group και Danish LARS Study Group, δημιούργησαν ένα μοντέλο προεγχειρητικής εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου (PreOperative LARS Score - POLARS score). Είναι το μοναδικό εργαλείο πρόβλεψης της μετεγχειρητικής εντερικής λειτουργίας. Αξιολογεί 6 παραμέτρους - προδιθεσικούς παράγοντες: την ηλικία, το φύλο, τη διενέργεια μερικής ή ολικής εκτομής του μεσο-ορθού, το ύψος του όγκου από τον πρωκτικό δακτύλιο, την παρουσία προφυλακτικής στομίας και τη διενέργεια νεο-επικουρικής ακτινοθεραπείας. Οι επιμέρους βαθμολογίες αθροίζονται και προκύπτει η συνολική βαθμολογία, η οποία είναι ανάλογη της πιθανότητας εμφάνισης και της βαρύτητας του συνδρόμου LARS μετεγχειρητικά. Νεαροί ασθενείς (<65 ετών), που έχουν λάβει βραχύ σχήμα νεο-επικουρικής ακτινοθεραπείας (SCRT), με κολόβωμα ορθού σε απόσταση μικρότερη των 4 εκατοστών από τον πρωκτικό δακτύλιο και με καθυστερημένη σύγκλειση προφυλακτικής ειλεοστομίας, έχουν μεγάλες πιθανότητες να εμφανίσουν σοβαρού βαθμού LARS.

Πρωταρχική σημασία στη διάγνωση του LARS έχει η σωστή λήψη ιστορικού, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου με σκοπό την εκτίμηση της βαρύτητας της δυσλειτουργίας της ορθο-πρωκτικής περιοχής.

Η δακτυλική εξέταση, το διορθικό υπερηχογράφημα, η ορθο-πρωκτική μανομετρία εκτιμούν τη λειτουργική επάρκεια του σφιγκτηριακού μηχανισμού. Περαιτέρω εξειδικευμένες εξετάσεις μελέτης της ορθοπρωκτικής λειτουργίας, όπως πλεκτρομυογράφημα, πλεκτροφυσιολογική μελέτη αιδοϊκού νεύρου, δοκιμασίες αισθητικότητας του ορθοπρωκτικού σωλήνα, έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για τη διερεύνηση του συνδρόμου στα πλαίσια μελετών.

Η σύγχρονη τάση είναι ο ενεργός ρόλος του ασθενούς στην εκτίμηση του συνδρόμου με τη μορφή ερωτηματολογίων, μέσα από τα οποία ο ίδιος βαθμολογεί και αξιολογεί τα συμπτώματά του.

Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει ερωτηματολόγια εκτίμη-

**ΣΚΟΡ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΡΟΣΘΙΑΣ ΕΚΤΟΜΗΣ****(LARS-score)- οδηγίες βαθμολόγησης**

Με την πρόσθεση του βαθμού κάθε απάντησης εκ των 5 προκύπτει μια συνολική βαθμολογία

**Σας συμβαίνει να μην μπορείτε να ελέγξετε την αποβολή των αερίων σας;**

- |                          |   |   |
|--------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> | Όχι ποτέ                                | 0 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα | 4 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, τουλάχιστον Μια φορά την εβδομάδα  | 7 |

**Σας συμβαίνει να έχετε αποβολή υγρών κοπράνων χωρίς να το αντιληφθείτε;**

- |                          |   |   |
|--------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> | Όχι ποτέ                                | 0 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα | 4 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, τουλάχιστον Μια φορά την εβδομάδα  | 7 |

**Πόσο συχνά έχετε κενώσεις ;**

- |                          |   |   |
|--------------------------|---|---|
| <input type="checkbox"/> | Περισσότερο από 7 φορές την ημέρα (24ώρο) | 4 |
| <input type="checkbox"/> | 4-7 φορές την ημέρα (24ώρο)               | 2 |
| <input type="checkbox"/> | 1-3 φορές την ημέρα (24ώρο)               | 0 |
| <input type="checkbox"/> | Λιγότερο από μια φορά την ημέρα (24ώρο)   | 5 |

**Σας συμβαίνει να χρειάζεται μέσα σε μία ώρα από την τελευταία σας κένωση να χρειάζεται να έχετε ξανά κένωση ;**

- |                          |   |    |
|--------------------------|---|----|
| <input type="checkbox"/> | Όχι ποτέ                                | 0  |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα | 9  |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, τουλάχιστον Μια φορά την εβδομάδα  | 11 |

**Σας συμβαίνει να έχετε έντονη ανάγκη για κένωση ώστε να πρέπει να σπεύσετε στην τουαλέτα;**

- |                          |   |    |
|--------------------------|---|----|
| <input type="checkbox"/> | Όχι ποτέ                                | 0  |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα | 11 |
| <input type="checkbox"/> | Ναι, τουλάχιστον Μια φορά την εβδομάδα  | 16 |

**Συνολική βαθμολογία**  
 0-20 : καθόλου LARS  
 21-29: μέτριο LARS  
 30-42: υψηλό LARS



σης της εντερικής λειτουργίας σε σχέση με την ποιότητα ζωής, όπως το European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ) και το Fecal Incontinence Quality of Life Scale (FIQL), τα οποία δεν αξιολογούν τη δυσλειτουργία της ορθοπρωκτικής περιοχής, αλλά τον αντίκτυπό της στην ποιότητα ζωής.

Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει ερωτηματολόγια αξιολόγησης της ακράτειας όπως το «Wexner Fecal Incontinence Score», το «Fecal incontinence Severity Index», το «St. Mark's Incontinence Score». Μειονέκτημα των παραπάνω είναι πως εστιάζουν μόνο σε ένα σύμπτωμα, την ακράτεια, και για το λόγο αυτό δεν ενδείκνυται για την εκτίμηση του συνδρόμου LARS, που χαρακτηρίζεται από πληθώρα συμπτωμάτων.

Η τρίτη ομάδα περιλαμβάνει δύο ερωτηματολόγια που έχουν σχεδιαστεί ειδικά για την εκτίμηση της εντερικής λειτουργίας μετά από σφιγκτηρο-διασσωτικές επεμβάσεις, το «The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Bowel Function Instrument» και το «Low Anterior Resection Syndrome Score- LARS Score».

Το τελευταίο έτυχε μεγάλης αποδοχής, καθώς είναι απλό, σύντομο, κατανοητό, αξιόπιστο και έγκυρο (πίνακας 1). Περιλαμβάνει πέντε ερωτήσεις με σκοπό την εκτίμηση της ακράτειας αερίων και υδαρών κοπράνων, της συχνότητας των κενώσεων (αριθμός κενώσεων ανά ημέρα), της κατάτμησης (ανάγκη για νέα κένωση μέσα σε μια ώρα από την τελευταία) και της έπειξης. Οι επιμέρους βαθμολογίες αθροίζονται και η βαρύτητα του συνδρόμου δια-

κρίνεται σε: απουσία LARS (0-20 βαθμοί), ήπιου βαθμού LARS (21-29 βαθμοί) και σοβαρού βαθμού LARS (30-42 βαθμοί).

Ειδική θεραπεία για το LARS δεν υφίσταται. Έχουν χρησιμοποιηθεί εμπειρικές και συμπτωματικές θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της ακράτειας, της έπειξης και της δυσλειτουργίας της αφόδευσης. Διαιτητική τροποποίηση με αύξηση των φυτικών ινών, χορήγηση λοπεραμίδης ή ανταγωνιστών υποδοχέων σεροτονίνης (remosetron) έδειξαν βελτίωση συμπτωμάτων μετά τους 6 πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες.

Ορθικές πλύσεις (trans anal irrigation), ασκήσεις ενδυνάμωσης του πυελικού εδάφους, ηλεκτροδιέγερση των ιερών νεύρων (sacral nerve stimulation) φαίνεται ότι βελτιώνουν ακράτεια και έπειξη. Επί αποτυχίας όλων των προαναφερθέντων, σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού LARS, πέραν των 2 ετών, θα πρέπει, ως έσχατη λύση, να προτείνεται η χειρουργική θεραπεία με τη μορφή μόνιμης κολοστομίας (εικόνα 2).

Συμπερασματικά, τα συμπτώματα εμφανίζονται άμεσα μετεγχειρητικά, επιδεινώνονται τους πρώτους μήνες, βελτιώνονται σταδιακά και σταθεροποιούνται μεταξύ πρώτου και δεύτερου έτους. Στο 30% των ασθενών τα συμπτώματα υποχωρούν πλήρως μετά το πρώτο έτος, σε έως και 40% των ασθενών τα συμπτώματα παραμένουν με διαφορετική βαρύτητα επηρεάζοντας την συνολική ποιότητα ζωής. Το LARS δεν οφείλεται μόνο σε μετεγχειρητικές μεταβολές, αλλά και σε μόνιμες παθοφυσιολογικές αλλαγές του μηχανισμού της αφόδευσης στο σύνολό του.

**Abstract**

Iagmour A, Skordas A. Low Anterior Resection Syndrome (LARS). *Iatrika Analekta*, 2023; D23: 1.133-1.138

Low Anterior Resection Syndrome (LARS), is a highly prevalent condition that can develop after sphincter sparing surgery for rectal cancer and impair quality of life. LARS is difficult to fully define, but consists of any altered defecation status occurring after anal sphincter-preservation operations. Symptoms include fecal incontinence, urgency, increased frequency, sensation of incomplete evacuation and/or bowel emptying difficulties. Short-term symptoms (resolution within 6-12 months after surgery) are usually due to short-lived neorectal irritability in the postoperative period. Long-term symptoms (extending more than 12 months after surgery) are more likely due to permanent changes. Neoadjuvant and adjuvant radiotherapy, low tumor height and thus low anastomotic height, a complication of the anastomosis (such as an anastomotic leak) and a younger age of the patient are associated with increased odds of postoperative development of LARS. Validated patient questionnaires can be used to evaluate for LARS. The LARS Score, one with the higher practical use, stratify patients based on the severity of their symptoms in order to guide therapy. Treatment algorithms have been suggested and include conservative therapies, biofeedback and sacral nerve stimulation. However, patients with more persistent or intractable symptoms and/or impaired quality of life from LARS beyond 2 years of therapy may require a definitive stoma, typically permanent colostomy.

**Βιβλιογραφία**

1. *Anterior Resection Syndrome*. *Lancet Oncol* 2012.
2. *Outcome of bowel function following anterior resection for rectal cancer- an analysis using the LARS score*. *Int J Colorectal Dis* 2018.
3. *A meta-analysis of the prevalence of LARS and systematic review of the risk factors*. *Int J Surg*. 2018.
4. *The long-term gastrointestinal functional outcomes, following curative anterior resection in adults with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Dis Colon Rectum* 2011.
5. *Low Anterior Resection Syndrome: A Treatment Algorithm*. *Dis Colon Rectum* 2016.

## Εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού σε έδαφος Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νοσημάτων του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

Αθανάσιος Δεσαλέρμος

Γαστρεντερολόγος MD, Διευθυντής Γαστρεντερολογικής-Ηπατολογικής Κλινικής Metropolitan General, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Μασαχουσέτης, Επιμελητής Γαστρεντερολόγος Νοσοκομείου Cambridge Hospital, Harvard Medical School

dr.dest@gmail.com

Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι μια ομάδα παθήσεων που αποτελείται από τη Νόσο του Κρον/Crohn's (NK) και την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ). Είναι αυτοάνοσες νόσοι που προκαλούν φλεγμονή του γαστρεντερικού αυλού. Η ΕΚ περιορίζεται στο παχύ έντερο, ενώ η ΝΚ μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα από το στόμα μέχρι τον πρωκτό. Η ΙΦΝΕ χαρακτηρίζεται από εξάρσεις της φλεγμονής διαφορετικής έντασης και διάρκειας και είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού (ΚΠΕΟ). Η φλεγμονή του τοιχώματος του παχέος εντέρου είναι ο αιτιολογικός παράγοντας της καρκινικής ανάπτυξης και η μοριακή παθογένεση του ΚΠΕΟ ακολουθεί μια διαφορετική αλληλουχία γεγονότων από τον σποραδικό ΚΠΕΟ, για παράδειγμα ο αρνητικός επηρεασμός της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 συμβαίνει νωρίς, ακόμη και πριν από τον σχηματισμό της δυσπλασίας. Η χρόνια φλεγμονή οδηγεί στη δημιουργία πρόδρομων δυσπλαστικών βλαβών, τα οποία μπορεί να αναπτυχθούν σε διαφορετικά σημεία στο παχύ έντερο και χαρακτηρίζονται από πιο επίπεδη μορφολογία σε σχέση με τις προκαρκινικές βλάβες (αδενώματα) που οδηγούν στον σποραδικό ΚΠΕ.

### Επιδημιολογία

Η νόσωση από ΙΦΝΕ αυξάνει τον κίνδυνο ΚΠΕΟ 2-3 φορές σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ο ΚΠΕΟ αποτελεί ένα μείζονα παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς παρόλο που τα τελευταία χρόνια έχουμε παρατηρήσει μείωση στις νέες περιπτώσεις ΚΠΕΟ στον πληθυσμό των ασθενών με ΙΦΝΕ, πιθανότατα λόγω των βελτιωμένων θεραπευτικών σχημάτων για τη νόσο, αλλά και την καλύτερη επιτήρηση των ασθενών αυτών. Πρόσφατες έρευνες προσδιορίζουν το ρίσκο ανάπτυξης στους ασθενείς με ΙΦΝΕ στο 1%, 3% και 10%, στα 10, 20 και 30 χρόνια της νόσου αντίστοιχα.

### Παράγοντες κινδύνου

Έχουν περιγραφεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΠΕΟ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες έρευνες στον τομέα αυτό είναι από έρευνες παρατηρήσεως. Οι κυριότεροι παράγοντες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε παράγοντες σχετιζόμενους με τον ασθενή και σε παράγοντες σχετιζόμενους με την ασθένεια.

#### Α. Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον ασθενή

Το άρρεν φύλο σύμφωνα με μια σημαντική μετα-ανάλυση εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο κατά 1,6 φορές σε σχέση με το γυναικείο φύλο. Σε άλλη μελέτη το ρίσκο είναι αυξημένο κατά 2,6 φορές. Παράλληλα, όπως και στον σποραδικό ΚΠΕΟ, το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί παράγοντα κινδύνου, ειδικά όταν ο συγγενής είναι πρώτου βαθμού και ηλικίας κάτω των 55 ετών. Η ηλικία του ασθενή δεν φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕΟ στις περισσότερες έρευνες, αλλά η έναρξη της ασθένειας σε νεαρή ηλικία και η μακρύτερη διάρκεια της ασθένειας αποτελεί παράγοντα κινδύνου λόγω της παρατεταμένης φλεγμονής. Άλλωστε, η πλειονότητα των περιστατικών ΚΠΕΟ σημειώνονται μετά τα 8 χρόνια διάρκειας της ΙΦΝΕ, εντούτοις έως και το 1/5 των περιστατικών σημειώνονται νωρίς στην πορεία της νόσου.

#### Β. Παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με την ΙΦΝΕ

Δεν έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει διαφορά σε σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ μεταξύ της ΝΚ και της ΕΚ. Αφετέρου, η έκταση της νόσου φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά. Είναι σημαντικό να ξέρουμε ότι οι ασθενείς με περιορισμένη ελκώδη ορθίτιδα δεν έχουν αυξημένη εμφάνιση ΚΠΕΟ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Φαίνεται ότι η εκτεταμένη ελκώδη κολίτιδα αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο της νόσου κατά 2-3 φορές σε σχέση με πιο περιορισμένη νόσο.

Ο ορισμός της εκτεταμένης νόσου στη ΝΚ είναι η νόσος η οποία προσβάλλει περισσότερο από τη μισή έκταση του παχέος εντέρου, ενώ στην ΕΚ είναι η νόσος που επεκτείνεται πέρα της σπληνικής καμψής. Ακόμη, η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΚ) είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΚΠΕΟ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ο κίνδυνος είναι 3-5 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τη μη παρουσία της νόσου. Είναι μία χρόνια χολεστατική ηπατική νόσος, η οποία συχνά συνυπάρχει με την ΙΦΝΕ και είναι πιο συχνή στην ΕΚ σε σχέση με τη ΝΚ. Στις περιπτώσεις αυτές, συχνά ο ΚΠΕΟ αναπτύσσεται σε έδαφος ήπιας φλεγμονώδους νόσου, συναντάται συχνότερα στο δεξί τμήμα του παχέος εντέρου και χαμηλής δυσπλασίας βλάβες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕΟ.

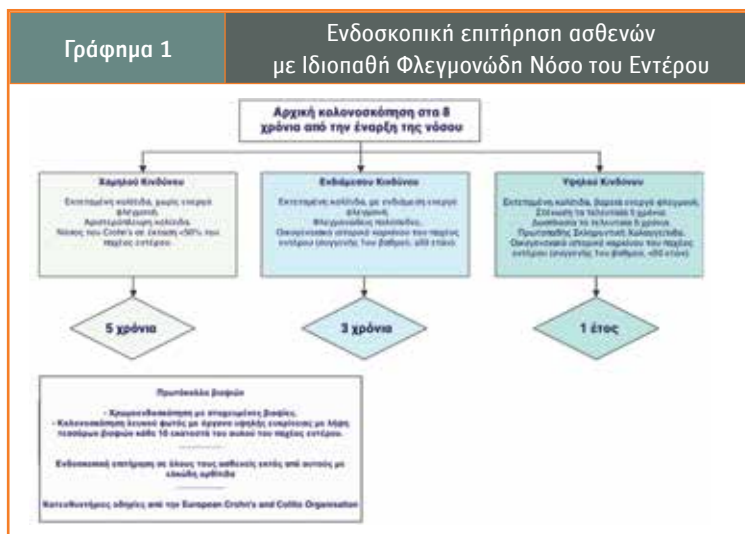
**Στρατηγικές πρόληψης του ΚΠΕΟ**

**A. Ενδοσκοπική επιτήρηση**

Η κυρία στρατηγική πρόληψης του ΚΠΕΟ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι η κολονοσκόπηση επιτήρησης της νόσου με την προσεκτική εξέταση του εντέρου για δυσπλαστικές βλάβες, ιδιαίτερα αρχόμενων. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν σημαντική ωφέλεια σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ακολουθούσαν ένα ενδοσκοπικό πρόγραμμα επιτήρησης. Πιο συγκεκριμένα, η θνητότητα από ΚΠΕΟ ήταν μειωμένη (8,5% vs 22,3%), όπως και η συχνότητα της νόσου (1,8% vs 3,2%), ενώ αυξημένος ήταν ο εντοπισμός αρχικού σταδίου ΚΠΕΟ (15,5% vs 7,7%). Αξίζει να σημειωθεί, ότι προτιμάτε η ενδοσκόπηση σε περιόδους ύφεσης της νόσου ώστε να αυξηθεί η διαγνωστική της ακρίβεια. Ταυτόχρονα, με την εξέταση αξιολογείται η ενεργότητα της νόσου, η ανατομία του εντέρου και η παρουσία βλαβών όπως τυχόν στενώσεις του αυλού.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Νόσου Crohn και Ελκώδους Κολίτιδας (ECCO) συνιστά την πραγματοποίηση της πρώτης κολονοσκόπησης 6-8 χρόνια μετά την αρχική εμφάνιση της νόσου. Με βάση αυτή την κολονοσκόπηση, η εξέταση επαναλαμβάνεται μετά από 5, 3 ή 1 έτος, ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΠΕΟ. Οι παράγοντες αυτοί είναι η έκταση της νόσου στο 50% ή παραπάνω του μήκους του παχέος εντέρου, η νόσωση από ΠΣΚ, η παρουσία συγγενούς με καρκίνο του παχέος εντέρου, η εύρεση φλεγμονωδών ψευδοπολυπόδων και η στένωση του εντέρου ή προηγούμενη δυσπλασία.

Η κολονοσκόπηση με χρήση χρωμοενδοσκόπησης με στοχευμένες βιοψίες πιθανών βλαβών του βλεννογόνου



συνιστάται. Εντούτοις, η κλασική κολονοσκόπηση λευκού φωτός με όργανα υψηλής ευκρίνειας με λήψη τεσσάρων βιοψιών κάθε 10 εκατοστά του αυλού του παχέος εντέρου είναι μία αποδεκτή εναλλακτική.

Μία μεγάλη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 1.277 ασθενείς έδειξε ότι η χρωμοενδοσκόπηση υπερτερεί της κλασικής ενδοσκόπησης λευκού φωτός υψηλής ευκρίνειας. Η εντόπιση εντερικής δυσπλασίας ήταν 7% υψηλότερη με τη χρωμοενδοσκόπηση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η εύρεση εντερικής δυσπλασίας θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από έναν εξειδικευμένο στην ΙΦΝΕ παθολογοανατόμο. Σε περίπτωση παρουσίας φλεγμονής, η διάγνωση του βαθμού της δυσπλασίας καθίσταται δύσκολη ειδικά σε περιπτώσεις που έχουμε διάγνωση αδιευκρίνιστης δυσπλασίας.

**B. Χημειοπροφύλαξη**

Έχει διερευνηθεί ένας αριθμός θεραπευτικών παραγόντων για την πρόληψη του ΚΠΕΟ στην ΙΦΝΕ. Από αυτά, η μεσαλαζίνη, η οποία ανήκει στα αμινοσαλικυλικά, έχει τα πιο ισχυρά δεδομένα για τη χρήση της και συνιστάται η χρήση της από την ECCO, εκτός από τους ασθενείς με ελκώδη ορθίτιδα. Σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η προστατευτική δράση της μεσαλαζίνης σε ασθενείς με ΕΚ με διάρκεια νόσου άνω των 10 ετών έφτανε το 50%.

**Γ. Ενδοσκοπική και χειρουργική αντιμετώπιση εντερικής δυσπλασίας**

Η τρόπος αντιμετώπισης μιας ορατής δυσπλαστικής βλάβης εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της βλάβης, προτιμάται η ενδοσκοπική θεραπεία όπου αυτό καθίσταται δυνατό.

Ανάλογα με τη βλάβη, μπορεί να εφαρμοστεί ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή ή ενδοσκοπική υποβλεννογονεκτομή. Εναλλακτική επιλογή είναι η χειρουργική θεραπεία. Η τελική απόφαση για τρόπο αντιμετώπισης της δυσπλασίας είναι καλό να λαμβάνεται πάντα σε συνεργασία με τον ασθενή συζητώντας τις εναλλακτικές επιλογές και τα υπέρ και κατά της κάθε επιλογής. Σε περίπτωση ανίχνευσης μη ορατής δυσπλασίας κατά τη λήψη βιοψιών ή υψηλού βαθμού δυσπλασίας με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, όπως σε ασθενείς με ΠΣΚ, η χειρουργική εκτομή του εντέρου, ολική ή μερική, έχει ένδειξη και θα πρέπει να συζητηθεί με τον

ασθενή στο πλαίσιο μιας διεπιστημονικής ομάδας.

### Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕΟ. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου και η συστηματική επιτήρηση των ασθενών μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα και θνητότητα από τον ΚΠΕΟ. Ελπιδοφόροι θεραπευτικοί παράγοντες για την ΙΦΝΕ που γίνονται συνεχώς διαθέσιμοι, δίνουν την ελπίδα της καλύτερης θεραπείας της νόσου και δυναμικά της μείωσης της επίπτωσης του ΚΠΕΟ.

### Abstract

**Dessalermos A. Occurrence of Colorectal and Rectal Cancer in the setting of Inflammatory Bowel Diseases. Iatrika Analekta, 2023; D23: 1.139-1.142**

Despite the recent advances in the treatment of inflammatory disease (IBD) and better surveillance of those patients' colorectal cancer (CRC) is a major cause of morbidity and mortality for this group of patients. Colitis associated CRC has some unique molecular differences with the sporadic CRC. Overall patients with long standing IBD have a 2-3 fold increase in risk of developing CRC. Several modifiable and non-modifiable risk factors for CRC in patients with IBD have been described. Among those, the combination of extensive disease and high inflammatory burden, primary biliary cholangitis and family history of CRC appear to be the most significant. Endoscopy and chemoprevention are the main strategies used to reduce the incidence of CRC in patients with IBD and the European Crohn's and Colitis Organisation has established detailed guidelines for the surveillance of patients with IBD. Chromoendoscopy with targeted biopsies or high-quality high definition white light endoscopy with random biopsies are recommended screening modalities. Early recognition of dysplastic lesions and complete removal of those either endoscopically or surgically are essential. Mesalamine has been shown to be effective in preventing CRC in IBD and its use is recommended. Better understanding of the nature of colitis related CRC and improved therapeutic modalities for the IBD will help us to improve the quality of life and clinical outcomes of patients with IBD.

### Βιβλιογραφία

1. Lutgens MW, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, et al. *Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies.* *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 789-799.
2. Jess T, Gomborg M, Matzen P, et al. *Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies.* *Am Gastroenterol J* 2005; 100: 2.724-2.729.
3. Selinger CP, Andrews JM, Titman A, et al. *Long-term follow-up reveals low incidence of colorectal cancer, but frequent need for resection, among Australian patients with inflammatory bowel disease.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 644-650.
4. Itzkowitz SH, Yio X. *Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation.* *Am Physiol J Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G7-17.
5. Frick A, Khare V, Paul G, et al. *Overt increase of oxidative stress and DNA damage in murine and human colitis and colitis-associated neoplasia.* *Mol Cancer Res* 2018; 16: 634-642.
6. Beaugerie L, Itzkowitz SH. *Cancers complicating inflammatory bowel disease.* *N Engl J Med* 2015; 372: 1.441-1.452.
7. Wijnands AM, de Jong ME, Lutgens MW, et al. *Prognostic factors for advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis.* *Gastroenterology* 2021; 160: 1.584-1.598.
8. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. *Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk.* *Gastroenterology* 1979; 77: 290-294.
9. Bansal P, Sonnenberg A. *Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease.* *Am Gastroenterol J* 1996; 91: 44-48.
10. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. *AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease.* *Gastroenterology* 2010; 138: 746-774.e1.

11. Askling J, Dickman PW, Karlén P, et al. *Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology* 2001; 120: 1.356-1.362.
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. *Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders*. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649-670.
13. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. *SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease*. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 489-501.e26.
14. Shah SC, Itzkowitz SH. *Management of inflammatory bowel disease-associated dysplasia in the modern era*. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019; 29: 531-548.
15. Zhao LN, Li JY, Yu T, et al. *5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis*. *PLoS One* 2014; 9: e94208.
16. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. *Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1.225-1.230.
17. Watanabe K, Nishishita M, Shimamoto F, et al. *Comparison between newly-developed narrow band imaging and panchromoendoscopy for surveillance colonoscopy in patients with longstanding ulcerative colitis: a prospective multicenter randomized controlled trial, navigator study*. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: AB172.



Όταν η χειρουργική ακρίβεια  
αγγίζει την τελειότητα.

Μεγαλύτερη χειρουργική ακρίβεια  
Λιγότερος Πόνος  
Ταχύτερη Ανάρρωση

Μάθετε περισσότερα στο [hygeia.gr](http://hygeia.gr)



**Mako™**

**da Vinci Xi**



Οργανισμός Διαπιστευμένος  
από το Joint Commission International  
Organization Accredited by Joint  
Commission International

ΥΓΕΙΑ Ερυθρού Σταυρού 4 & Κηφισίας, 151 23 Μαρούσι [www.hygeia.gr](http://www.hygeia.gr)

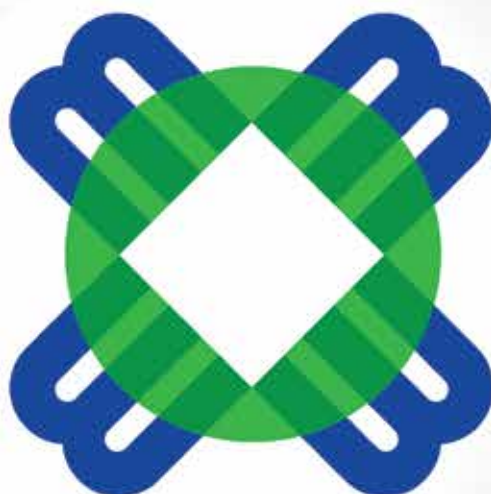


**υγεία**

Με ευθὸνη για τη ζωή

ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ HHG





## ΜΗΤΕΡΑ.

### κατάλληλο για όλους

Ένα νοσοκομείο όχι μόνο για τη μητέρα και τη γυναίκα, αλλά για κάθε ασθενή, όποιο ζήτημα υγείας αντιμετωπίζει. Διαθέτοντας τρεις άρτια οργανωμένες κλινικές, τη Μαιευτική/ Γυναικολογική, την Παιδιατρική και τη Γενική Κλινική, παρέχει υψηλού επιπέδου υπηρεσίες υγείας 24/7, 365 ημέρες το χρόνο.



Μαιευτική/  
Γυναικολογική  
Κλινική



Παιδιατρική  
Κλινική



Γενική  
Κλινική

ΜΗΤΕΡΑ Ερυθρού Σταυρού 6, 151 23 Μαρούσι, Τ: 210 6869 000

[www.mitera.gr](http://www.mitera.gr) |    

 **ΜΗΤΕΡΑ**  
Με επίθεση για τη ζωή  
ΜΕΛΟΣ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΗΗΘ